Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie

Préparée au sein de l'INSA de Rouen

Réduction du motif vinyl-CF_3 : vers la synthèse catalytique énantiosélective de centres C–CF_3 et la synthèse diastéréosélective de monofluoroalcènes terminaux

Présentée et soutenue par

Pauline POUTREL

Thèse soutenue publiquement le 25 septembre 2020 devant le jury composé de		
Mme Amandine GUERINOT	Maître de conférences à l'ESPCI (Paris)	Rapporteur
M. Armen PANOSSIAN	Chargé de recherche au CNRS (Strasbourg)	Rapporteur
M. Vincent DALLA	Professeur à l'université du Havre	Examinateur
M. Sébastien THIBAUDEAU	Professeur à l'université de Poitiers	Examinateur
M. Philippe JUBAULT	Professeur à l'INSA de Rouen	Co-directeur de thèse
M. Thomas POISSON	Professeur à l'INSA de Rouen	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Thomas POISSON et Philippe JUBAULT, laboratoire COBRA (UMR 6014)

INSA INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES ROUEN NORMANDIE

RÉGION NORMANDIE

ED 508 NC Normande de Chimie

Laboratoire Cobra Chimie organique, Bioorganique, Réactivité et Analyse.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Amandine Guérinot, maître de conférences à l'ESPCI (Paris), Monsieur Armen Panossian, chargé de recherche au CNRS (Strasbourg), Monsieur Vincent Dalla, professeur à l'université du Havre, et Monsieur Sébastien Thibaudeau, professeur à l'université de Poitiers, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail.

Je souhaite ensuite dire un énorme MERCI à mes deux chefs, Messieurs Thomas Poisson et Philippe Jubault. Au-delà de la chimie, *« qu'est-ce qu'on s'est poilés ! »* (eh oui, j'apprends toujours des expressions, même en période de confinement). Travailler avec vous deux fut très agréable, et j'ai pu apprendre beaucoup de choses, que ce soit théorique ou pratique. Philippe, merci pour la confiance que tu m'as accordée tout au long de la thèse, merci pour ta relativisation et ton humanité. Thomas, merci pour ta disponibilité, ton guidage et tes nombreux conseils. Enfin, merci pour votre humour, aiguisé pour l'un, brut pour l'autre, mais fort divertissant dans les deux cas !

Merci à Xavier Pannecoucke, qui a occupé la place de Grand Chef durant la première moitié de ma thèse, pour sa bonne humeur et sa sympathie.

Je remercie la région Normandie pour m'avoir accordé une bourse de thèse.

Mes remerciements vont également au personnel du COBRA : Albert Marcual pour les analyses HRMS, Elisabeth Roger pour les analyses IR, Morgane Sanselme pour la diffraction RX, et surtout Laetitia Bailly et Emilie Petit, pour les HPLC chirales, les purifications en prép, les conseils…, et avec qui j'ai passé beaucoup de temps.

Merci aussi à l'équipe « fluor » du COBRA ; les permanents comme les doctorants et les post-docs, avec une pensée particulière pour les membres, passés et présents, du labo 152 : Fabien, mon premier post-doc rien qu'à moi ; xie xie little Pan (or Panette) ; Antoine & Rémi, qui m'ont offert ma meilleure année de thèse ; Vijay ; Fabien, Jo et Thibaud, mes actuels compagnons ; et, last but not least, ma très chère Babette, partenaire de chimie, d'inventaires, de potins, de jeux et de rires !

Je remercie aussi Alicia, Elodie et Mélissa, pour leur amitié au labo comme dans la vie.

Un grand merci aussi à Madame Joanna Wencel-Delord, sans qui je n'aurais probablement pas effectué ma thèse à Rouen.

Enfin, mes pensées se dirigent vers ma famille, Mathieu, mes amis et la danse.

Table des matières

Remerciements **2**

Abréviations **8**

I. Introduction **9**

1. Le fluor et ses propriétés **9**

2. Le groupement trifluorométhyle[7a,7b,] **11**

3. Le motif monofluoroalcène[7a] **13**

II. Synthèse énantiosélective d'esters et de nitriles β-trifluorométhylés **16**

1. Objectif du projet **16**

2. Utilisation de l'hydrure de cuivre dans des transformations catalytiques asymétriques **16**

a. Généralités sur l'hydrure de cuivre 16

i. Réactif de Stryker *16*

ii. Applications en catalyse asymétrique *18*

b. Utilisation de l'hydrure de cuivre dans des réductions-1,4[21,22c] 23

i. Mécanisme général *23*

ii. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives d'esters α,β-insaturés *24*

iii. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives de lactames *28*

iv. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives d'énones *29*

v. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives d'acides carboxyliques α,β-insaturés *31*

vi. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives de nitro-alcènes *31*

vii. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives de nitriles α,β-insaturés *32*

viii. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives de sulfones α,β-insaturées *33*

ix. Réductions-1,4 tandems *34*

3. Réduction catalytique asymétrique d'acrylates β-CF_3 à l'hydrure de cuivre **38**

a. Etat de l'art 38

b. Optimisation de la réaction 40

i. Choix du ligand chiral *40*

ii. Influence du solvant *41*

iii. Influence de la concentration *41*

iv. Influence de la quantité d'alcool *42*

v. Influence de la quantité de silane *42*
vi. Influence de la température *43*
vii. Influence de la quantité de pré-catalyseur et de ligand *44*
viii. Mise au point de la méthode de purification *44*
ix. Conditions optimisées *46*
c. Champ d'application de la réaction 47
d. Post-fonctionnalisations des produits obtenus 49
4. Réduction catalytique asymétrique d'acrylonitriles β-CF_3 à l'hydrure de cuivre 50
a. Etat de l'art 50
b. Optimisation de la réaction 51
i. Choix du ligand *51*
ii. Influence du temps de réaction *52*
iii. Influence de la température *52*
iv. Conditions optimisées *53*
c. Champ d'application de la réaction 53
d. Post-fonctionnalisations des produits obtenus 54
5. Limites de la méthodologie 55
a. Acrylates β-trifluorométhylés 55
b. Acrylonitrile β-CF_3 56
c. Groupement nitro sur l'oléfine 56
d. Groupement phosphonate sur l'oléfine 58
e. Groupement sulfone sur l'oléfine 58
6. Etudes mécanistiques 59
a. Comparaison avec le ligand chiral énantiomère de JOSIPHOS SL-J007-1 59
b. Effet linéaire du catalyseur 60
c. Influence de la géométrie du substrat de départ 60
d. Réaction avec du *tert*butanol deutéré 61
e. Mécanisme 62
f. Comparaison des groupements -CF_3 et -Me pour cette réduction 63
7. Réduction d'acrylates β-CF_3 à l'hydrure de cuivre en présence d'une source électrophile 64
a. Objectif 64
b. Etat de l'art 65
c. Optimisation de la réaction 66
i. Influence du silane *67*
ii. Influence de la source électrophile *68*
iii. Influence de la température *69*

iv. Influence du solvant *69*
v. Additions successives ou en « one-pot » ? *70*
d. Conclusion 70
8. Extension à la réduction d'acrylates β-CF_2H : résultats préliminaires **71**
9. Conclusion et perspectives **74**

III. Synthèse diastéréosélective d'alcènes terminaux monofluorés **76**
1. Objectifs du projet **76**
2. Etat de l'art **77**
a. Réactions d'oléfination 78
i. Réaction de Wittig *78*
ii. Réaction de Horner-Wittig *79*
iii. Réaction de Julia-Kociensky *79*
iv. Réaction avec une fluorosulfoximine *80*
b. Réactions de fluoration 81
i. Fluoration de stannanes vinyliques *81*
ii. Fluoration de silanes vinyliques *82*
iii. Fluoration d'acides boroniques vinyliques *83*
iv. Fluoration de triflates vinyliques *84*
c. Réactions de défluoration 84
i. Défluoration d'alcènes gem-difluorés *84*
ii. Défluoration de composés portant un groupement difluorométhylé *88*
d. Elimination d'halogène sur des fluorures d'allyles 89
3. Réduction d'acrylates β-CF_3 au $LiAlH_4$ **92**
a. Optimisation de la réaction 92
i. Choix de l'agent de réduction *92*
ii. Influence de la quantité de $LiAlH_4$ *93*
iii. Influence de la température *95*
iv. Influence de l'ordre d'addition des réactifs *96*
v. Conditions optimisées *96*
b. Champ d'application de la réaction 97
4. Réduction de styrènes α-trifluorométhylés disubstitués au $LiAlH_4$ **99**
a. Optimisation de la réaction 99
i. Choix de l'agent de réduction *99*
ii. Influence de la stœchiométrie de $LiAlH_4$ *100*
iii. Optimisation pour les substrats portant un groupement électrodonneur *101*

iv. Choix d'un étalon interne *102*
v. Conditions optimisées *103*
b. Champ d'application de la réaction 103
5. Réduction de styrènes α-trifluorométhylés trisubstitués au $LiAlH_4$ 105
a. Optimisation de la réaction 105
b. Champ d'application de la réaction 106
6. Réduction d'alcènes trifluorométhylés tétrasubstitués au $LiAlH_4$ 107
a. Réduction d'un acrylate β-CF_3 tétrasubstitué 108
b. Réduction d'un styrène α-CF_3 tétrasubstitué 108
7. Limites de la méthodologie 110
a. Acrylates β-trifluorométhylés 110
b. Styrène α-trifluorométhylé disubstitué et alcène α-trifluorométhylé aliphatique 111
c. Styrènes α-trifluorométhylés trisubstitués 112
d. Styrène β-trifluorométhylé 114
e. Groupement nitrile sur l'oléfine 114
f. Groupement nitro sur l'oléfine 115
g. Groupement phosphonate sur l'oléfine 116
h. Groupement sulfone sur l'oléfine 118
i. Styrène α-CF_2CO_2Et 119
8. Etudes mécanistiques 120
a. Influence de la géométrie du substrat de départ 120
b. Etude des intermédiaires réactionnels 121
c. Réaction avec du $LiAlD_4$ 122
d. Proposition de mécanisme 123
9. Conclusion 125

IV. Conclusion 126

V. Experimental section 130
Section A. General information 130
Section B. Synthesis of starting materials 131
Section C. Enantioselective synthesis of beta-trifluoromethylated esters and nitriles 138
General procedure: 138
Characterization: 139
Synthetically useful transformations of the products: 148

Section D. Diastereoselective synthesis of terminal monofluoroalkenes.....153
General procedures:..... 153
Characterization: 155

VI. Références.....170

Annexes.....178
Annexe n° 1 : Structure des ligands chiraux mentionnés dans le manuscrit 178
Annexe n° 2 : Optimisation de la réduction au CuH des acrylates β-CF_3 180
Annexe n° 3 : Spectres RMN 2D HOESY des composés **(*E*)-18a**, **(*Z*)-18a** et **20g**..... 181
Annexe n° 4 : Spectres RMN ^{1}H des composés **20j**, **[D]-20j**, **18a** et **[D]-18a**..... 183

Abréviations

ACN : acétonitrile

CCM : chromatographie sur couche mince

DAST : trifluorure de diéthylaminosulfure

DCM : dichlorométhane

DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité

DMA : diméthylacétamide

de : excès diastéréoisomérique

dr : ratio diastéréoisomérique

ee : excès énantiomérique

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse

GEA : groupement électroattracteur

GED : groupement électrodonneur

HMPA : hexaméthylphosphoramide

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

LDA : diisopropylamidure de lithium

MEM : méthyl-éthyl-éther

MOM : diméthyléther

NBS : *N*-bromosuccinimide

NCS : *N*-chlorosuccinimide

n. d. : non-déterminé

NHC : carbène N-hétérocyclique

n. r. : non-réactif

PMHS : poly(methylhydrosiloxane)

PMP : *para*-méthoxy-phényle

RMN : résonance magnétique nucléaire

t.a. : température ambiante

TBDMSH : *tert*-butyldiméthylsilane

THF : tétrahydrofurane

TMDS : 1,1,3,3-tétraméthyldisilazane

I. Introduction

Force est de constater que la chimie du fluor constitue de nos jours un sujet de grand intérêt pour les chimistes organiciens. Cela peut paraître surprenant, puisque bien qu'étant le 13ème élément le plus abondant de la croûte terrestre,[1] le fluor élémentaire n'a été isolé qu'en 1886 par Henri Moissan,[2] et il faudra attendre encore 68 ans avant que le fluor ne soit introduit pour la première fois sur une molécule bioactive.[3] S'en est suivi la synthèse des premiers médicaments contenant un atome de fluor, avec notamment le 5-fluorouracile en 1957.[4] Depuis lors, l'industrie pharmaceutique n'a cessé de développer de nouveaux médicaments contenant un atome de fluor ou un groupement fluoré,[5] et plus d'un quart des nouvelles molécules bioactives mises sur le marché en 2019 contiennent au minimum un atome de fluor sur leur squelette.[6] L'attrait pour le fluor réside dans le fait que cet atome possède des caractéristiques particulières et qu'il modifie par conséquent certaines propriétés physico-chimiques des molécules sur lesquelles il est introduit. Après avoir mis en avant certaines de ces spécificités, nous nous intéresserons plus particulièrement à deux groupements fluorés : le groupement trifluorométhyle et le motif monofluoroalcène, qui sont tous deux au cœur de ces travaux de thèse.

1. Le fluor et ses propriétés[7]

Le fluor est le 9ème élément du tableau périodique, il se situe dans la deuxième période et appartient au groupe des halogènes (groupe XVII). Sa structure électronique est la suivante : $1s^2\ 2s^2\ 2p^5$. Il s'agit de l'élément le plus électronégatif selon l'échelle de Pauling avec une valeur de 4,0 (***Tableau 1***). Le fluor est le deuxième plus petit atome après l'hydrogène, bien que son rayon de van der Waals soit plus proche de celui de l'oxygène. Il en est de même pour la longueur de la liaison C—F (1,35 Å), qui est comprise entre celle de la liaison C—H (1,09 Å) et celle de la liaison C—O (1,43 Å).

[1] A. A. Yaroshevsky, *Geochem. Int.* **2006**, *44*, 48-55.
[2] H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *102*, 1543-1544.
[3] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455-1456.
[4] C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Pleven, J. Scheiner, *Nature* **1957**, *179*, 663-666.
[5] a) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432−2506. b) E. A. Ilardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832-2842. c) H. Mei, J. Han, S. Fustero, M. Medio-Simon, D. M. Sedgwick, C. Santi, R. Ruzziconi, V. A. Soloshonok, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11797-11819.
[6] B. G. de la Torre, F. Albericio, *Molecules* **2020**, *25*, 745-758.
[7] a) J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpont, in *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, **2008**. b) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319. c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.

X	H	C	N	O	F	Cl
Electronégativité de Pauling	2,2	2,6	3,0	3,4	4,0	3,2
Rayon de van der Waals (Å)	1,20	1,70	1,55	1,52	1,47	1,74
Longueur de liaison C—X (Å)	1,09	1,54	1,47	1,43	1,35	1,77
Energie de dissociation (kcal/mol)	99	83	70	84	105	79

Tableau 1. *Comparaison de paramètres physico-chimiques de différents atomes*

De plus, la liaison C—F est la plus forte liaison en chimie organique, avec une énergie de dissociation de 105 kcal/mol. En effet, la grande densité électronique autour du fluor induit une forte polarisation de la liaison C—F, créant ainsi une attraction électrostatique importante entre le $F^{\delta-}$ et le $C^{\delta+}$. Le fluor n'est donc pas un bon nucléofuge pour les réactions de substitution (SN_2). Il n'est pas non plus un bon accepteur de liaisons hydrogène car il retient étroitement ses doublets non-liants.

L'atome de fluor est donc le plus petit substituant pouvant remplacer un atome d'hydrogène. Cependant, un tel échange n'est pas sans conséquence, puisqu'il a été montré en chimie médicinale que, grâce à ses caractéristiques particulières, la substitution par le fluor peut avoir d'importants effets sur les propriétés d'une molécule bioactive.

Voyons tout d'abord son influence sur l'acidité ou la basicité de Brønsted d'une molécule. Le fluor étant très électronégatif et se comportant comme un groupement électroattracteur, il va, lorsqu'il est introduit sur une molécule, modifier le pKa de ses fonctions voisines. Il rendra donc une fonction acide plus acide et une fonction basique moins basique, comme nous pouvons le voir clairement dans le ***Tableau 2***.

Acide carboxylique	pK_a	Amine	pK_a des ammoniums conjugués
CH_3COOH	4,8	$CH_3CH_2NH_2$	10,6
CF_3COOH	0,5	$CF_3CH_2NH_2$	5,7

Tableau 2. *Comparaison des pK_a et pK_b de différents acides carboxyliques et amines*

Ce paramètre est important car il peut moduler la biodisponibilité d'un médicament (quantité de principe actif atteignant le système sanguin), notamment dans le cas d'un médicament à administration par voie orale, car il doit résister aux conditions acides de l'estomac.

Lors de la mise au point d'un médicament, un autre facteur est à prendre en compte : la lipophilie. Il s'agit là d'un enjeu pour la biomolécule, qui doit être suffisamment lipophile pour passer à travers les membranes sans pour autant y rester piégée. Elle ne doit, de plus, pas perdre en solubilité au risque d'être peu absorbée. L'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor est un moyen de modifier cette lipophilie. Bien qu'il n'existe pas de règle générale, l'ajout d'un atome de fluor ou d'un groupement

trifluorométhyle sur une chaîne alkyle saturée semble diminuer la lipophilie, du fait du pouvoir fortement électroattracteur du fluor (***Tableau 3***). Au contraire, la (poly)fluoration proche d'une liaison π ou sur un cycle aromatique semble augmenter la lipophilie, du fait du très bon recouvrement orbitalaire entre les orbitales 2s et 2p du fluor et du carbone, rendant la liaison C—F très peu polarisable.

Chaîne alkyle non-fluorée et fluorée	Log(*P*) (octanol/eau)
CH_3CH_3	1,81
$CH_3CH\mathbf{F}_2$	0,75

Tableau 3. *Comparaison du coefficient de partage log(P) entre une chaîne alkyle non-fluorée et une chaîne alkyle fluorée*

Une fois que le principe actif a atteint sa cible, il doit être métabolisé en molécules non-toxiques pour être efficacement éliminé. C'est le rôle par exemple des enzymes cytochromes P450 qui éliminent les molécules étrangères au corps humain en les oxydant. Ces molécules oxydées sont alors plus solubles et donc plus faciles à éliminer. Cependant, l'oxydation métabolique peut constituer un problème lorsque la molécule bioactive est dégradée par les enzymes P450 avant d'avoir atteint son objectif. Afin d'éviter cela, il est possible de bloquer un site d'oxydation en substituant un atome d'hydrogène par un atome de fluor. Par exemple, un atome de fluor sur un cycle aromatique empêche l'hydroxylation de celui-ci. Il protège la position substituée mais aussi les positions voisines, grâce à son fort pouvoir électroattracteur. La résistance du fluor face à l'oxydation métabolique réside dans le fait qu'il est très difficile de former une liaison O—F. Il est également possible de ralentir fortement l'hydrolyse métabolique d'un composé par l'introduction de fluor sur celui-ci.

Ainsi, l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor sur un composé permet de moduler différents paramètres tels que l'acidité, la lipophilie et la stabilité métabolique de ce composé. Nous allons maintenant nous intéresser plus précisément à deux groupements fluorés : le groupement trifluorométhyle et le motif monofluoroalcène.

2. Le groupement trifluorométhyle[7a,7b,8]

Le groupement trifluorométhyle possède des caractéristiques, qui, en toute logique, diffèrent un peu d'un atome de fluor. Tout d'abord, pour appréhender la longueur de la liaison C—F dans le cas d'un groupement trifluorométhyle, nous pouvons comparer les longueurs des liaisons C—F du fluorométhane et du fluoroforme (***Tableau 4***). La liaison C—F est plus courte pour la molécule de

[8] a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886. b) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880.

fluoroforme. En effet, la liaison C—F résultant d'une attraction électrostatique entre le $F^{\delta-}$ et le $C^{\delta+}$, le carbone acquiert une densité de charge positive plus forte lorsqu'il est relié à trois atomes de fluor, il attire donc d'autant plus ces atomes de fluor, d'où le rétrécissement de la longueur C—F. Il en résulte alors une énergie de dissociation plus élevée.

Composé	CH_3F	CHF_3
Longueur de liaison C—F (Å)	1,39	1,33
Energie de dissociation de la liaison C—F (kcal/mol)	108	128

Tableau 4. *Comparaison de paramètres physico-chimiques du fluorométhane et du fluoroforme*

Il est également intéressant de comparer la taille du motif trifluorométhyle à d'autres groupements, en vue de déterminer de quelles fonctions ou groupements il pourrait être un (bio)isostère. La valeur A, donnant une information sur l'encombrement d'un groupement, indique que le $-CF_3$ est stériquement proche de l'isopropyle (***Tableau 5***). Il faut cependant noter que d'après la valeur du volume de van der Waals l'isopropyle est plus volumineux que le trifluorométhyle et n'a pas la même forme. Au contraire, l'éthyle a un volume de van der Waals similaire, mais une forme différente. La taille seule n'est donc pas suffisante pour appréhender l'isostérie potentielle du groupement trifluorométhyle, il faut y ajouter la dimension biologique. Une étude menée en 2009 a permis de montrer que dans un contexte biologique, particulier certes, le motif $-CF_3$ est un bioisostère du groupement éthyle mais pas du groupement isopropyle.[9]

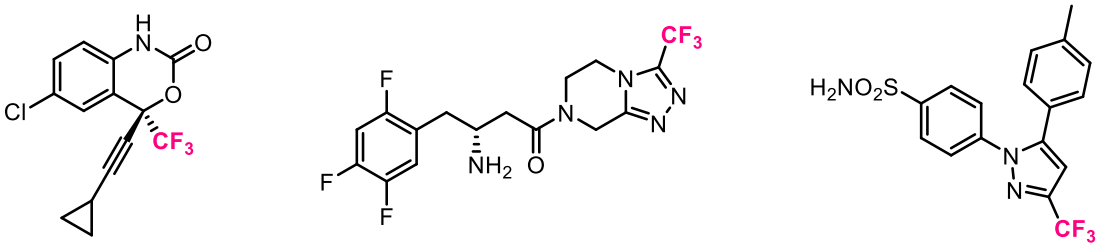
Atome ou groupement	H	F	Me	Et	CF_3	*i*Pr
Valeur A (kcal/mol)	-	0,15	1,70	1,70	2,10	2,15
Volume de van der Waals ($Å^3$)	1,20	13,3	21,6	38,9	39,8	56,2

Tableau 5. *Comparaison des valeurs A et des volumes de van der Waals de différents atomes et groupements*

Tout comme l'atome de fluor et les autres groupements fluorés, le groupement trifluorométhyle module l'acidité, la lipophilie et la stabilité métabolique des molécules sur lesquelles il est introduit. C'est d'ailleurs Lehmann qui fit dès 1928 les premières observations de l'influence du groupement $-CF_3$ sur l'activité biologique de certains composés.[10] Le $-CF_3$ s'est récemment fait une place de choix en chimie médicinale et il est de plus en plus présent sur le squelette des médicaments. En effet, en 2012, trois médicaments contenant un $-CF_3$ figuraient parmi les cinquante produits pharmaceutiques les plus vendus aux Etats-Unis, à savoir l'éfavirenz (rang 14), utilisé dans le traitement du VIH, la sitagliptine (rang 17), un antidiabétique, et le célécoxib (rang 26), un anti-inflammatoire (***Schéma 1***).[11] En 2019,

[9] M. Jagodzinska, F. Huguenot, G. Candiani, M. Zanda, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 49-51.
[10] F. Lehmann, *Arch. Exp. Path. Pharmakol.* **1928**, *130*, 250-255.
[11] W. Zhu, J. Wang, S. Wanga, Z. Gu, J. L. Aceña, K. Izawa, H. Liu, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37-54.

sur les quatorze nouvelles molécules fluorées autorisées par la FDA (agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux), sept contiennent au minimum un groupement -CF_3.[6]



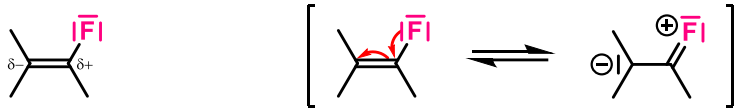
éfavirenz sitagliptine célécoxib

Schéma 1. *Médicaments contenant un motif -CF_3 les plus vendus aux Etats-Unis en 2012*

Le développement de méthodologies permettant l'introduction de groupements -CF_3 semble donc indispensable. Ce type de procédure a largement été développé dans le cas de centres C–CF_3 non stéréogéniques,[12] mais peu de méthodes sont décrites pour l'obtention de centres C–CF_3 chiraux.[13] C'est pourquoi notre recherche s'est orientée vers le développement d'une méthodologie pour la formation de synthons trifluorométhylés énantioenrichis. La synthèse énantiosélective d'esters et de nitriles β-trifluorométhylés sera décrite dans la partie II de ce manuscrit.

3. Le motif monofluoroalcène[7a]

En position vinylique, l'atome de fluor, de par sa forte électronégativité et ses doublets non-liants, induit des effets électroniques notables sur le système conjugué (***Schéma 2***): il exerce un effet inductif attracteur (-I) et un effet mésomère donneur (+M) grâce à la délocalisation de ses doublets non-liants.



effet -I effet +M

Schéma 2. *Effets inductif attracteur et mésomère donneur du fluor en position vinylique*

[12] a) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1744-1754. b) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264. c) J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650-682. d) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683-730.

[13] a) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986-4987. b) X. Yang, T. Wu, R. J. Phipps, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826-870. c) T. Besset, T. Poisson, X. Pannecoucke, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *178*, 225-240. d) X.-H. He, Y.-L. Ji, C. Peng, B. Hana, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1923-1957.

De plus, la présence de l'atome de fluor sur l'alcène rend la double liaison π plus forte. L'atome de fluor influe aussi sur la réactivité de la double liaison, qui diminue en général avec les électrophiles tandis qu'elle augmente avec les nucléophiles (***Schéma 3***). Cela s'explique par la plus grande électrophilie de la double liaison et par la stabilisation du carbanion résultant de l'addition nucléophile (par effet -I de l'atome de fluor et hyperconjugaison négative du fluor en position β).

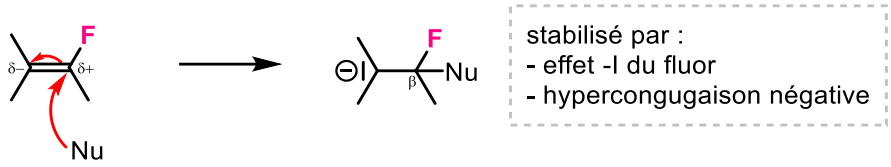


Schéma 3. *Addition nucléophile sur un monofluoroalcène*

Le motif monofluoroalcène est considéré comme un bioisostère de la fonction amide. En effet, la géométrie et la répartition des charges sont similaires (***Schéma 4***).[14] Le moment dipolaire du monofluoroalcène (1,4 D) est plus faible que celui de l'amide (3,6 D) mais est dans le même sens et la même direction.[8b] Bien qu'il ne puisse pas faire de liaison par pont hydrogène, le motif monofluoroalcène est utilisé en tant que mime de la liaison peptidique, car il est non-hydrolysable et offre souvent une bonne affinité enzyme/récepteur ainsi qu'une meilleure biodisponibilité.[15] De plus, la liaison peptidique étant en équilibre entre la forme cisoïde et la forme transoïde, son remplacement par l'alcène permet de bloquer la conformation.

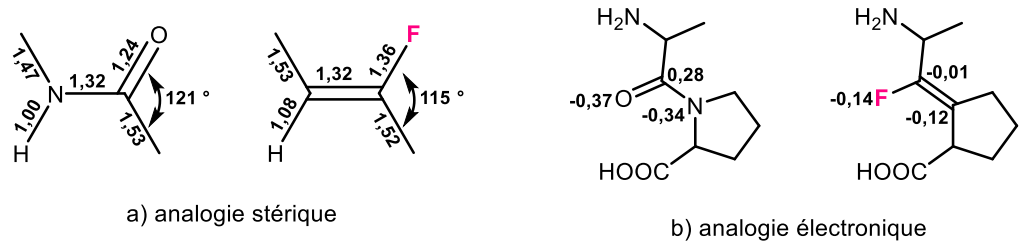


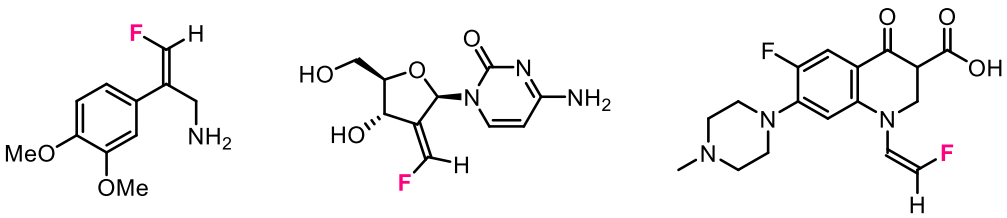
Schéma 4. *a) Longueurs des liaisons (Å) du N-méthylacétamide et du (Z)-2-fluorobut-2-ène. b) Répartition des charges partielles d'un dipeptide et de son mime monofluoroalcène*

Par ailleurs, les monofluoroalcènes terminaux constituent de potentiels mimes d'énols.[8b] En plus de leurs géométries identiques (***Schéma 5***), les polarités des liaisons C—O et C—F sont similaires, tout comme leurs moments dipolaires (1,7 D).[16]

[14] R. J. Abraham, S. L. R. Ellison, P. Schonholzer, W. A. Thomas, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2101-2110.
[15] a) S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151-1157. b) M. Drouin, J.-F. Paquin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2637-2658.
[16] M. C. Pirrung, J. Chen, E. G. Rowley, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7103-7110.

Schéma 5. *Longueurs des liaisons (Å) de l'hydroxyéthène et du fluoroéthène*

Le monofluoroalcène terminal a l'avantage d'être plus stable que l'énol et est présent sur le squelette d'un certain nombre de molécules bioactives (**Schéma 6**).[17]



anti-parkinsonien *anti-cancéreux* *anti-bactérien*

Schéma 6. *Molécules bioactives portant un motif monofluoroalcène terminal*

Cependant, les diastéréoisomères (*E*) et (*Z*) ont des activités biologiques différentes, d'où la nécessité de développer des méthodologies de synthèse menant à la formation préférentielle d'un seul stéréoisomère de l'oléfine monofluorée. C'est pourquoi notre recherche s'est tournée vers la synthèse diastéréosélective d'alcènes terminaux monofluorés. Ce projet sera décrit dans la partie III de ce manuscrit.

[17] a) P. Bey, J. Fozard, J. M. Lacoste, I. A. McDonald, M. Zreika, M. G. Palfreyman, J. *Med. Chem.* **1984**, *27*, 9-10. b) J. R. McCarthy, D. P. Matthews, D. Stemerick, E. W. Huber, P. Bey, B. J. Lippert, R. D. Snyder, P. S. Sunkara, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7439-7440. c) Y. Asahina, K. Iwase, F. Iinuma, M. Hosaka, T. Ishizaki, *J. Med. Chem.* **2005**, *48,* 3194-3202.

II. Synthèse énantiosélective d'esters et de nitriles β-trifluorométhylés

Note : Tous les ligands bis-phosphines chiraux mentionnés dans cette partie sont représentés dans l'annexe n° 1.

1. Objectif du projet

Dans ce projet, nous nous intéressons à la formation d'esters et de nitriles β-trifluorométhylés par une approche catalytique énantiosélective. Nous souhaitons réduire des acrylates et des acrylonitriles β-CF_3 en formant *in-situ* un hydrure de cuivre chiral (***Schéma 7***). Les produits devront être obtenus avec de bons rendements (η) et de bons excès énantiomériques (ee).

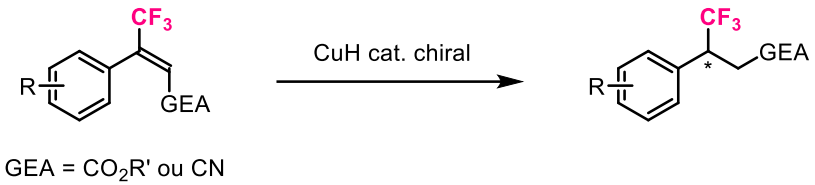


Schéma 7. *Réduction d'acrylates et d'acrylonitriles β-CF_3 via la formation in-situ d'un hydrure de cuivre chiral*

Nous ferons d'abord un point sur l'utilisation des hydrures de cuivre dans des transformations catalytiques asymétriques avant de poursuivre sur notre projet de réduction des acrylates et des acrylonitriles β-trifluorométhylés.

2. Utilisation de l'hydrure de cuivre dans des transformations catalytiques asymétriques

a. Généralités sur l'hydrure de cuivre

i. Réactif de Stryker

La première utilisation moderne des hydrures de cuivre date de 1988 avec le réactif de Stryker : $[(Ph_3P)CuH]_6$, un hexamère de phosphine stabilisé.[18] Il se présente sous la forme d'un solide cristallin

[18] D. M. Brestensky, D. E. Huseland, C. McGettigan, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3749-3752.

rouge stable à l'air libre. Il s'agit d'une source d'hydrure douce qui permet la réduction conjuguée hautement régiosélective et chimiosélective de différents dérivés carbonylés insaturés comme les cétones, les aldéhydes et les esters α,β-insaturés (***Schéma 8***).[19] Les conditions douces offrent de plus une grande comptabilité fonctionnelle.

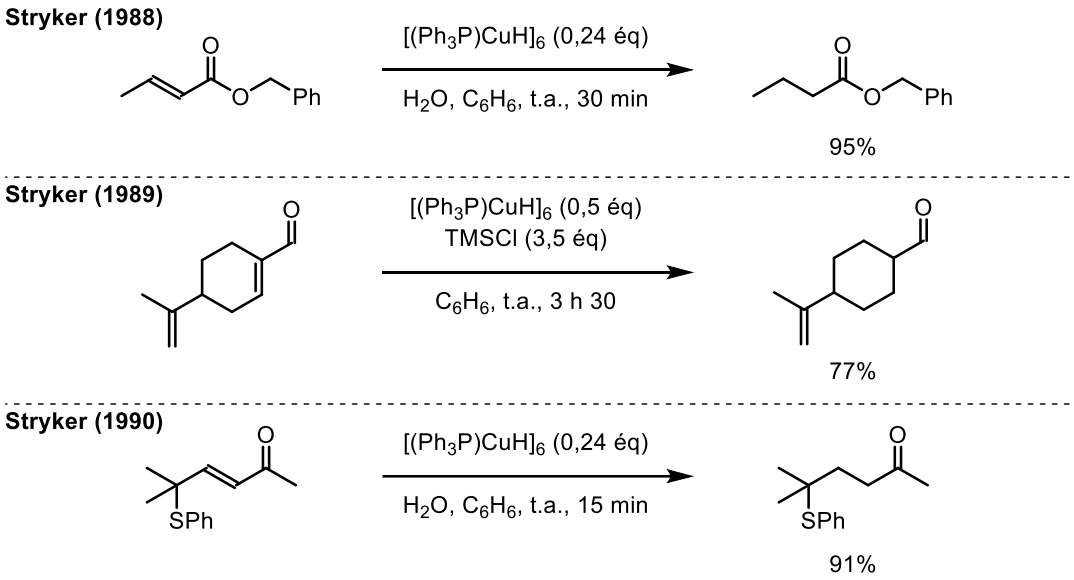


Schéma 8. *Utilisation du réactif de Stryker dans des réductions-1,4 de dérivés carbonylés α,β-insaturés*

Le réactif de Stryker est par la suite utilisé en quantité catalytique en présence de dihydrogène dans des réactions de réductions-1,4 et 1,2 de dérivés carbonylés α,β-insaturés, ainsi que dans des réductions de cétones en alcools.[20]

Outre l'utilisation du réactif de Stryker, il est maintenant très fréquent de générer l'hydrure de cuivre *in-situ* (***Schéma 9***).[21] Cela nécessite une source de cuivre (I) ou (II) comme le CuCl ou le $Cu(OAc)_2$, ainsi qu'une source d'hydrures en quantité stœchiométrique. En général, des silanes sont utilisés car ils sont peu coûteux et écologiques. PMHS, TMDS, $PhMe_2SiH$ et $PhSiH_3$ sont les plus communément utilisés. Enfin, l'ajout d'un ligand cette fois-ci chiral permet d'effectuer des réactions énantiosélectives. Les ligands bis-phosphines avec un ferrocène ou un biaryle tels que les familles de ligands JOSIPHOS, BIPHEP et SEGPHOS s'avèrent être très efficaces pour les transformations avec CuH. Une autre alternative consiste à utiliser des carbènes N-hétérocycliques (NHC).

[19] a) W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293. b) D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5677-5680. c) T. M. Koenig, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3237-3240.
[20] a) W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823. b) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2153-2166. c) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2789-2798.
[21] C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916-2927.

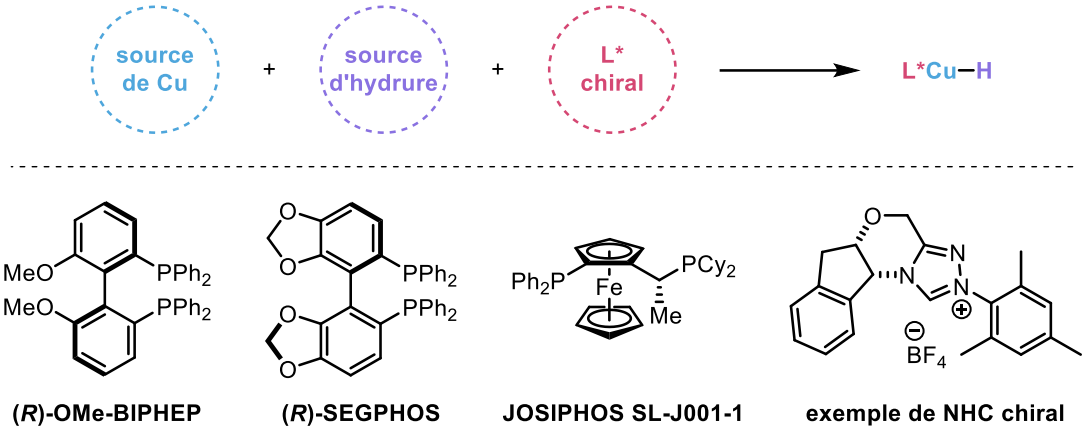


Schéma 9. *Préparation des hydrures de cuivre et exemples de ligands chiraux fréquemment utilisés avec CuH*

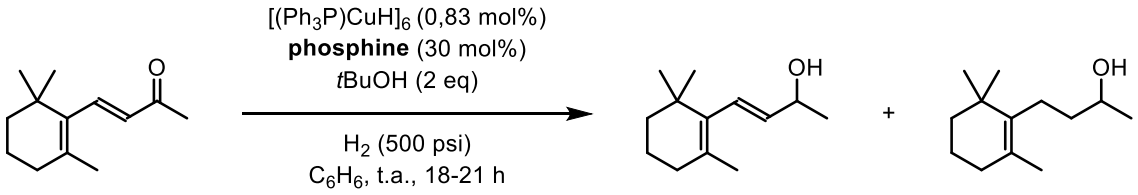
Voyons maintenant quelles sont les applications possibles de ces hydrures de cuivre chiraux.

ii. Applications en catalyse asymétrique

Les hydrures de cuivre chiraux sont utilisés principalement dans des réactions de réduction-1,4 et -1,2 ainsi que des réactions d'hydrocupration. Les réductions-1,4 étant au cœur de ce premier projet, une partie leur est consacrée dans la suite du manuscrit (II.2.b.). Nous commencerons par étudier l'utilisation des hydrures de cuivre dans les réductions-1,2 catalytiques asymétriques.

<u>Réductions-1,2 :</u>

Après avoir développé la réduction-1,4 sur de nombreux substrats, Stryker montre qu'en changeant de ligand il est possible de favoriser la réduction-1,2 comme nous pouvons le voir sur le ***Schéma 10***, où la réduction-1,2 est fortement favorisée (comparé à la réduction-1,4) en présence de PhP(Me)Et, ce qui n'est pas le cas avec le *n*Bu_3P.[20c]



phosphine	ratio	
nBu_3P	4 :	1
PhP(Me)Et	>50 :	1

Schéma 10. *Chimio- et régiosélectivité de la réduction en fonction du ligand utilisé*

Par la suite, avec le développement des familles de ligands chiraux, de nombreuses conditions ont été mises au point pour réduire des cétones aromatiques et hétéroaromatiques en présence de CuH de façon asymétrique, notamment par Lipshutz (***Schéma 11***).[21,22] Plus récemment, l'équipe de Senanayake a mis au point une méthode pour réduire des cétones cycliques par résolution cinétique dynamique.[23]

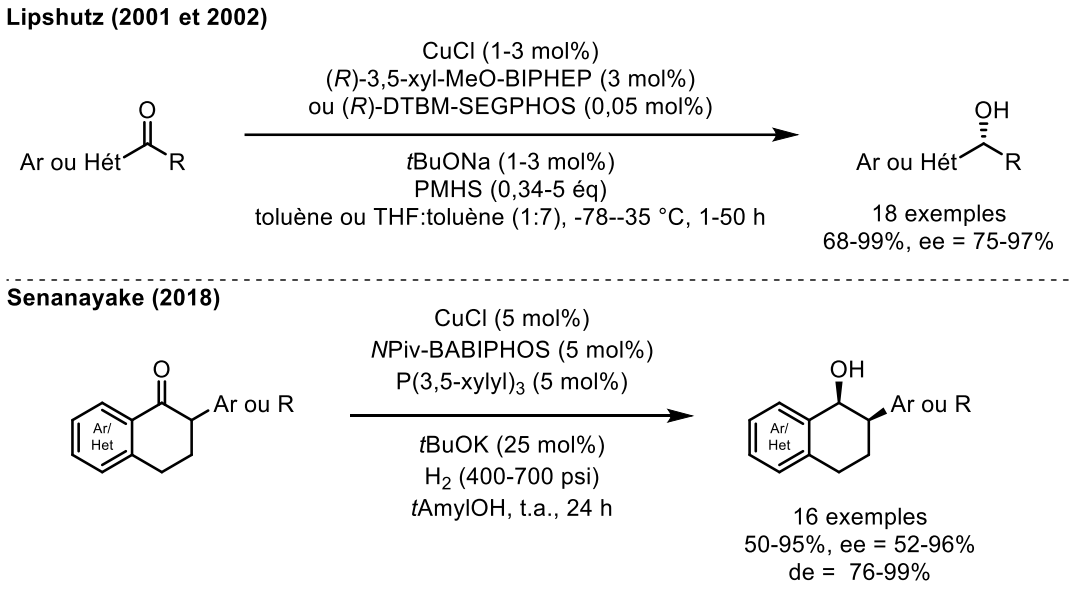


***Schéma 11**. Réduction-1,2 de cétones aromatiques et hétéroaromatiques et réduction par résolution cinétique dynamique*

En 2004, Lipshutz développe des conditions de réduction d'imines portant un groupement -P(O)(3,5-xylyl)$_2$ (***Schéma 12***),[24] ce qui est une véritable avancée étant donné le risque pour le cuivre de se faire piéger par l'azote et donc de stopper le cycle catalytique. Il arrive également à isoler un alcool protégé en utilisant du TBDMS lors d'une réduction-1,2 de cétone,[25] et il montre en 2017 la possibilité d'effectuer des réactions tandems S_N2'-réduction-1,2 asymétriques.[26] L'année suivante Riant développe la réduction-1,2 d'acylsilanes α,β-insaturés.[27] Enfin, Lipshutz applique la réduction-1,2 asymétrique avec CuH à la formation d'intermédiaires pour la synthèse de molécules bioactives.[28]

[22] a) B. H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123,* 12917-12918. b) B. H. Lipshutz, A. Lower, K. Noson, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4045-4048. c) S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498-504. d) A. J. Jordan, G. Lalic, J. P. Sadighi*, Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8318-8372. e) W. Zeng, X. Tan, Y. Yu, G.-Q. Chen, X. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 858-862. f) C. Rasson, O. Riant, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, DOI : 10.1021/acs.oprd.9b00443.

[23] O. V. Zatolochnaya, S. Rodríguez, Y. Zhang, K. S. Lao, S. Tcyrulnikov, G. Li, X.-J. Wang, B. Qu, S. Biswas, H. P. R. Mangunuru, D. Rivalti, J. D. Sieber, J.-N. Desrosiers, J. C. Leung, N. Grinberg, H. Lee, N. Haddad, N. K. Yee, J. J. Song, M. C. Kozlowski, C. H. Senanayakea, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4505-4510.

[24] B. H. Lipshutz, H. Shimizu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2228-2230.

[25] B. H. Lipshutz, C. C. Caires, P. Kuipers, W. Chrisman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3085-3088.

[26] R. T. H. Linstadt, C. A. Peterson, C. I. Jette, Z. V. Boskovic, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 328-331.

[27] A. Nagy, L. Collard, K. Indukuri, T. Leyssens, O. Riant, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8705-8708.

[28] B. H. Lipshutz, A. Lower, R. J. Kucejko, K. Noson, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2969-2972.

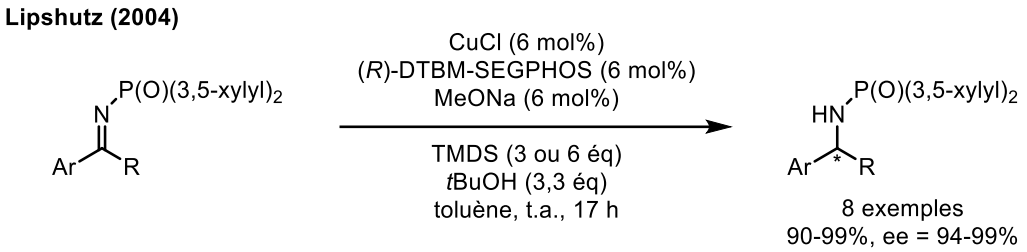


Schéma 12. *Réduction-1,2 de kétimines aromatiques*

Hydrocuprations :[22d]

Les hydrocuprations d'alcènes, en général mono ou disubstitués, suivies d'additions électrophiles constituent une grande majorité des applications des hydrures de cuivre en catalyse énantiosélective. Le mécanisme général est présenté sur le ***Schéma 13*** : après la formation de l'hydrure de cuivre chiral L*CuH a lieu l'étape d'hydrocupration sur l'alcène. L'intermédiaire organocuivreux réagit ensuite avec la source électrophile E–X puis le produit final est libéré. Le produit formé suit la plupart du temps la règle de Markovnikov. Le sel de cuivre résultant L*CuX est alors converti en alcoolate de cuivre pour ensuite régénérer l'hydrure de cuivre chiral grâce au silane.

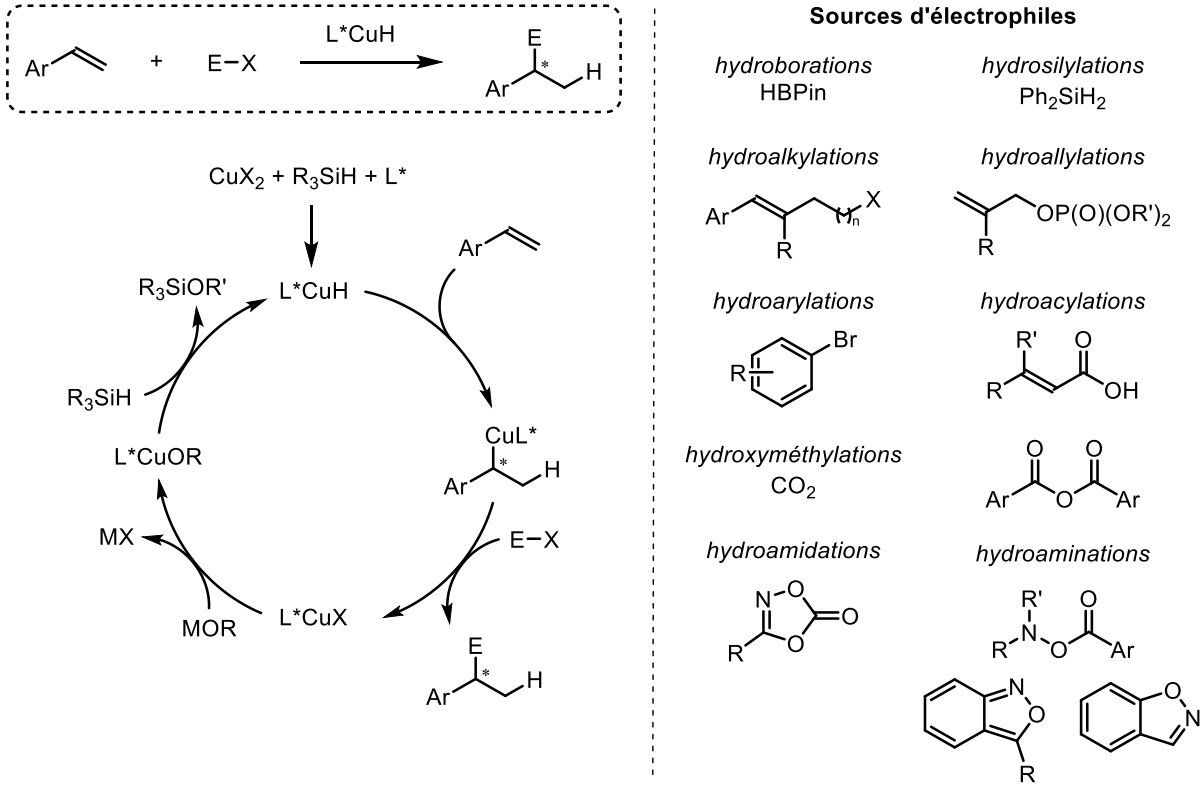


Schéma 13. *Mécanisme général d'hydrocupration/addition électrophile d'alcènes et exemples de sources électrophiles*

Après l'étape d'hydrocupration, de nombreuses sources électrophiles peuvent être utilisées, permettant ainsi l'obtention de centres stéréogènes portant diverses fonctions. Par exemple, des hydroborations d'alcènes ont pu être effectuées en présence de pinacolborane.[29] En 2017, Buchwald décrit l'hydrosilylation de styrènes en présence de diphénylsilane.[30] Il décrit également l'alkylation intramoléculaire d'aldimines et de styrènes fonctionnalisés, formant ainsi des produits cycliques et bicycliques.[31] Deux méthodologies d'hydroallylations énantiosélectives ont été développées, l'une sur des alcènes α,β-disubstitués, l'autre sur des 1,2-dihydroquinoléines, moyennant l'utilisation de phosphates d'allyle.[32] En 2016, Buchwald synthétise des alcanes *gem*-diarylés énantioenrichis en combinant la catalyse au CuH avec une catalyse au palladium.[33] Il utilise pour cela des bromures d'aryles en tant qu'électrophiles. Des hydroacylations de styrènes β-substitués sont possibles en utilisant soit des anhydrides substitués par des aromatiques, soit des acides carboxyliques α,β-insaturés.[34] Dans le second cas, l'addition de l'électrophile sur l'espèce organocuivreux est suivie de la réduction-1,4 du système conjugué formé. Toujours en utilisant des anhydrides, Buchwald effectue des hydroxyméthylations tandis que Yu utilise du dioxyde de carbone.[34a,35] En 2018, une méthodologie d'hydroamidation de styrènes est développée en utilisant des 1,4,2-dioxazol-5-ones.[36]

Plusieurs sources électrophiles ont été développées par Miura et Buchwald en vue de réaliser des hydroaminations énantiosélectives, telles que des N,N-dialkyl-O-benzoylhydroxylamines ou des benzisoxazoles,[37] sur des alcènes mono et disubstitués, mais aussi en version intramoléculaire formant ainsi des aziridines.[38] Des hydroaminations ont également été réalisées sur des cyclopropènes et des cyclobutènes.[39] Enfin, des hydroaminations d'énals et d'alcools allyliques ont permis l'obtention d'aminoalcools.[40]

[29] a) D. Noh, H. Chea, J. Ju, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6062-6064. b) Y. Xi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6703-6706. c) Y. Xi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12758-12772.
[30] M. W. Gribble, M. T. Pirnot, J. S. Bandar, R. Y. Liu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2192-2195.
[31] a) E. Ascic, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4666-4669. b) Y.-M. Wang, N. C. Bruno, Á. L. Placeres, S. Zhu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10524-10527.
[32] a) Y.-M. Wang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5024-5027. b) Q.-F. Xu-Xu, X. Zhang, S.-L. You, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1530-1534.
[33] S. D. Friis, M. T. Pirnot, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8372-8375.
[34] a) J. S. Bandar, E. Ascic, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5821-5824. b) Y. Zhou, J. S. Bandar, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8126-8129.
[35] Y.-Y. Gui, N. Hu, X.-W. Chen, L.-L. Liao, T. Ju, J.-H. Ye, Z. Zhang, J. Li, D.-G. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17011-17014.
[36] Y. Zhou, O. D. Engl, J. S. Bandar, E. D. Chant, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6672-6675.
[37] a) J. S. Bandar, M. T. Pirnot, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14812-14818. b) M. T. Pirnot, Y.-M. Wang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 48-57. c) S. Guo, J. C. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15976-15984. d) F. Xie, B. Shen, X. Li, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7154-7157. e) T. Takata, K. Hirano, M. Miura, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4284-4288.
[38] H. Wang, J. C. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8428-8431.
[39] S. Feng, H. Hao, P. Liu, S. L. Buchwald, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 282-291.
[40] a) S.-L. Shi, Z. L. Wong, S. L. Buchwald, *Nature* **2016**, *532*, 353-356. b) S. Ichikawa, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8736-8739.

De même, il est possible d'effectuer des hydrocuprations d'alcènes (ou de dérivés d'alcènes) et ensuite de faire réagir ces organocuivreux avec des cétones ou des imines (***Schéma 14***).[41] Cela crée ainsi deux centres stéréogènes contrôlés.

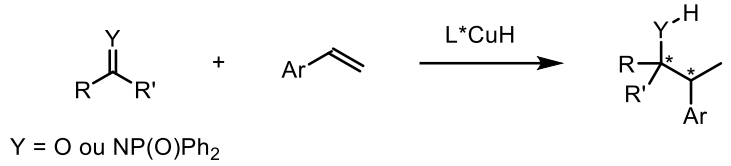


Schéma 14. *Equation générale d'addition sur des cétones et des imines*

Autres réactions :

Enfin, quelques autres réactions avec des hydrures de cuivre en catalyse asymétrique sont décrites dans la littérature, comme par exemple la réduction d'alcénylboramides β,β-substitués,[42] la réduction-1,6 de *p*-quinones méthides,[43] ou encore des résolutions cinétiques de fonctions hydroxyles.[44] La réduction de bromures d'allyles a aussi été développée,[45] et des allènes peuvent être utilisés en vue d'un couplage intramoléculaire avec des énones (***Schéma 15***).[46]

[41] Additions sur cétones : a) Y. Yang, I. B. Perry, G. Lu, P. Liu, S. L. Buchwald, *Science* **2016**, *353*, 144-150. b) W. J. Jang, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12116-12120. c) K. Li, X. Shao, L. Tseng, S. J. Malcolmson, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 598-601. d) E. Y. Tsai, R. Y. Liu, Y. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2007-2011. e) C. Li, R. Y. Liu, L. T. Jesikiewicz, Y. Yang, P. Liu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5062-5070. Additions sur imines : a) Y. Du, L.-W. Xu, Y. Shimizu, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14146-16147. b) E. Ascic, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4666-4669. c)Y. Yang, I. B. Perry, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9787-9790. d) M. Li, J. Wang, F. Meng, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7288-7292.

[42] Y. Park, J. Yun, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8779-8782.

[43] T. Pan, P. Shi, B. Chen, D.-G. Zhou, Y.-L. Zeng, W.-D. Chu, L. He, Q.-Z. Liu, C.-A. Fan, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6397-6402.

[44] a) X. Dong, A. Weickgenannt, M. Oestreich, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15547-15554. b) X. Dong, Y. Kita, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10728-10731.

[45] T. N. T. Nguyen, N. O. Thiel, J. F. Teichert, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11686-11689.

[46] Y.-X. Tan, X.-Q. Tang, P. Liu, D.-S. Kong, Y.-L. Chen, P. Tian, G.-Q. Lin, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 248-251.

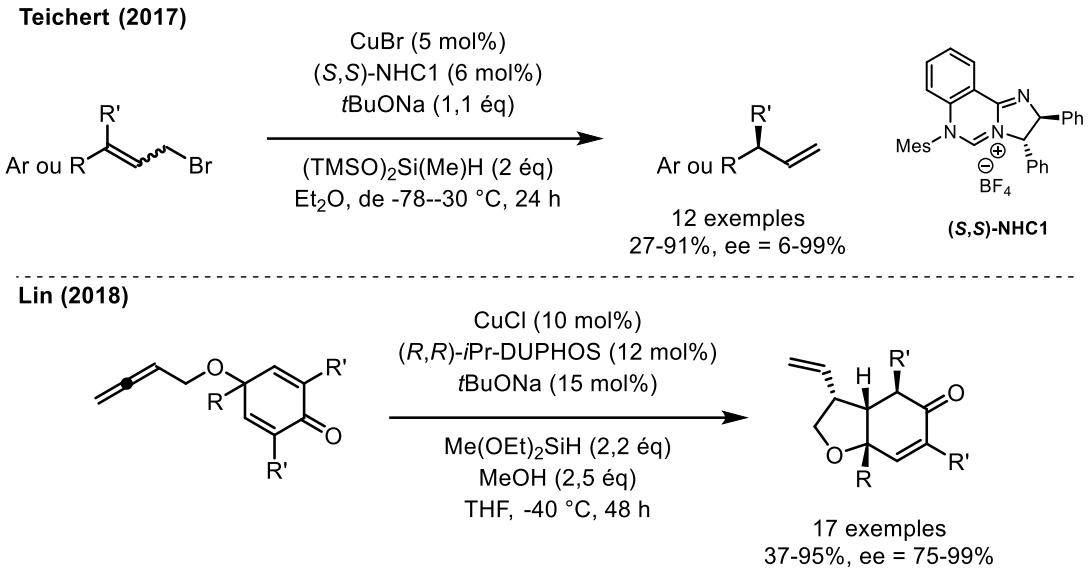


Schéma 15. *Réduction allylique et couplage intramoléculaire d'allènes avec des énones cycliques*

b. Utilisation de l'hydrure de cuivre dans des réductions-1,4[21,22c]

Comme nous l'avons vu avec le réactif de Stryker, les hydrures de cuivre peuvent être utilisés pour effectuer sélectivement des réductions-1,4 sur des accepteurs de Michael. De nombreux exemples de réductions-1,4 en version catalytique asymétrique sont décrits dans la littérature, mais voyons tout d'abord le cycle catalytique d'une telle transformation.

i. Mécanisme général

Pour l'étude du mécanisme général, il faut différencier deux cas : le cycle catalytique sans alcool (***Schéma 16a***) et le cycle catalytique en présence d'alcool (***Schéma 16b***). Dans les deux cas, le cycle débute avec la formation du complexe chiral [L*CuH] **A** grâce au pré-catalyseur CuX ou CuX_2, au silane R_3SiH et au ligand chiral L*. S'ensuit alors une addition-1,4 sur l'accepteur de Michael **1** pour former l'énolate de cuivre intermédiaire **B**. C'est ici que se différencient les deux mécanismes : dans le premier cas, l'énolate de cuivre **B** réagit avec le silane par métathèse pour former d'une part l'éther d'énol silylé **2** (qui par la suite reformera la cétone lors de l'hydrolyse) et régénérer d'autre part l'hydrure de cuivre chiral **A**. Dans le cas où l'alcool est présent dans le milieu (en général un alcool encombré comme le *t*BuOH), c'est celui-ci qui va réagir avec l'énolate de cuivre intermédiaire **B** pour libérer le produit

réduit **2'** et l'alcoolate de cuivre **C**. Cet alcoolate de cuivre **C** reforme alors rapidement l'hydrure de cuivre **A** par métathèse avec le silane.

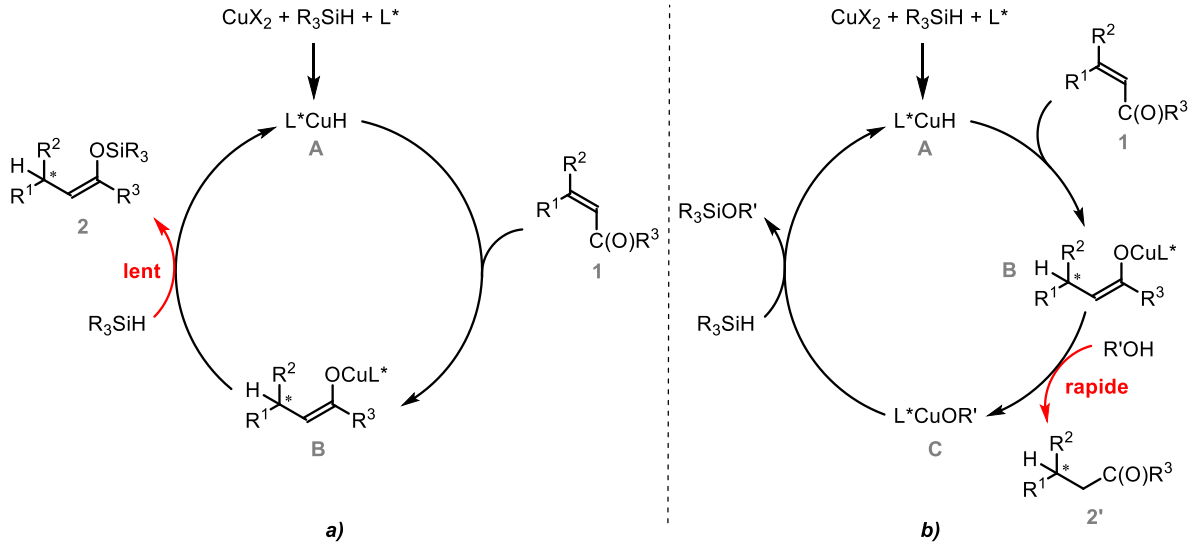


Schéma 16. a) *Mécanisme général sans alcool* ***b)*** *Mécanisme général en présence d'alcool*

L'ajout d'alcool dans le milieu permet d'accélérer la réduction, car la réaction de protonation de l'énolate de cuivre par l'alcool est plus rapide que la réaction de transmétallation avec le silane. Enfin, l'alcoolate de cuivre formé est un bon précurseur pour régénérer rapidement l'hydrure de cuivre.[21]

Les réductions-1,4 en présence de CuH ont été appliquées à différents accepteurs de Michael, ce que nous allons maintenant étudier.

ii. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives d'esters α,β-insaturés

En 1999, Buchwald développe la première réduction-1,4 catalytique énantiosélective d'esters α,β-insaturés en formant *in-situ* un hydrure de cuivre chiral stabilisé avec un ligand bis-phosphine (***Schéma 17***).[47] Il utilise pour cela du CuCl comme source de cuivre, un ligand chiral de la famille BINAP, du *t*BuONa en tant que base et la source d'hydrure utilisée est le PMHS. Les produits désirés sont obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiomériques. Dans ce travail, Buchwald montre qu'en utilisant l'ester de configuration (*Z*) au lieu de l'ester de configuration (*E*) les produits obtenus sont les énantiomères opposés avec des excès énantiomériques similaires. Il montre de plus la tolérance fonctionnelle de ses conditions avec la présence de doubles liaisons non-réduites.

[47] D. H. Apella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473-9474.

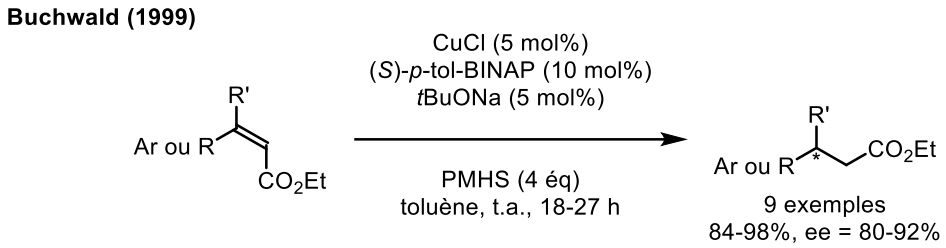


Schéma 17. *Première réduction-1,4 d'esters α,β-insaturés*

Ensuite, d'autres conditions de réductions-1,4 ont été mises au point sur des substrats semblables (***Schéma 18***). Lipshutz réduit des esters α,β-insaturés en présence cette fois-ci du réactif de Stryker $[(Ph_3P)CuH]_6$ et d'un ligand chiral des familles SEGPHOS ou JOSIPHOS.[48] Contrairement à Buchwald, il utilise du *t*BuOH et effectue ses réactions à 0 °C. Il étudie lui aussi l'influence de la géométrie du substrat de départ sur l'excès énantiomérique et il observe qu'avec le ligand (*R*)-DTBM-SEGPHOS l'excès énantiomérique est fortement altéré (90% contre 65%) ce qui n'est pas le cas avec le ligand JOSIPHOS SL-J002-1. Lipshutz montre également que l'énantiomère du ligand chiral utilisé forme le produit de configuration opposée, sans perte d'excès énantiomérique. Enfin, il montre qu'il peut augmenter l'échelle de la réaction, en diminuant la quantité de ligand (0,02 mol%) et en remplaçant le réactif de Stryker par 1 mol% de CuCl et 1 mol% de *t*BuONa, tout en conservant d'excellents résultats.

L'année suivante, Lipshutz reprend ces mêmes travaux en utilisant cette fois-ci des conditions microondes, dans le but de diminuer significativement les temps de réaction.[49] Il soumet le milieu réactionnel à des radiations microondes pendant 30 minutes à 60 °C et compare les nouveaux résultats à ceux obtenus de manière classique (0 °C, 1-22 heures) : les rendements sont globalement identiques, les excès énantiomériques sont excellents, bien que parfois légèrement inférieurs, mais la diminution n'excède pas 8%.

[48] B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, B. R. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352-8353.
[49] B. H. Lipshutz, B. A. Frieman, J. B. Unger, D. M. Nihan, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 606-614.

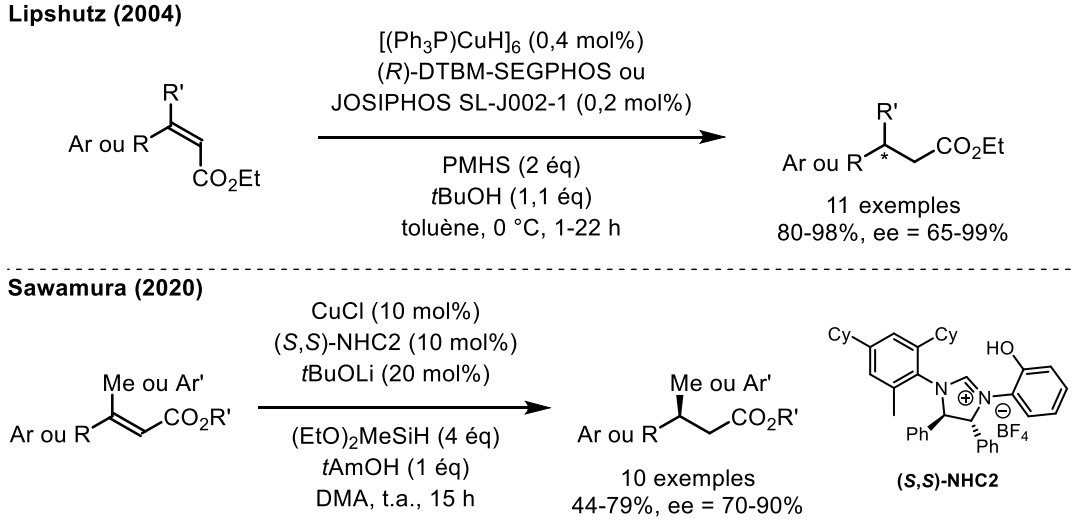


***Schéma 18**. Réductions-1,4 d'esters α,β-insaturés*

Cette année, Sawamura a mis au point une méthodologie de réduction d'esters α,β-insaturés en utilisant un carbène N-hétérocyclique chiral portant un groupement phénol en tant que ligand (***Schéma 18***).[50] Les résultats obtenus sont légèrement inférieurs à ceux des travaux de Buchwald et Lipshutz.

En 2003, Buchwald décrit des réductions-1,4 énantiosélectives de lactones α,β-insaturées (***Schéma 19***).[51] Il utilise le même ligand chiral (*S*)-*p*-tol-BINAP que pour ses réductions d'esters α,β-insaturés (***Schéma 17***), mais il ajoute cette fois-ci un alcool encombré. Il remarque que la présence de l'alcool est bénéfique pour la transformation, puisqu'elle accélère la réaction et augmente de ce fait son rendement. Deux ans plus tard, Buchwald présente la réduction-1,4 par résolution cinétique dynamique de lactones substituées en position γ.[52] Il utilise pour cela le ligand commercial (*R*)-SYNPHOS et travaille à température ambiante. Seuls les produits *cis* sont observés. Il applique ensuite sa méthodologie à la synthèse totale d'un composé naturel, l'eupomatilone-3.

[50] S. Mimura, S. Mizushima, Y. Shimizu, M. Sawamura, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 537-543.
[51] G. Hughes, M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253-11258.
[52] M. P. Rainka, J. E. Milne, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6177-6180.

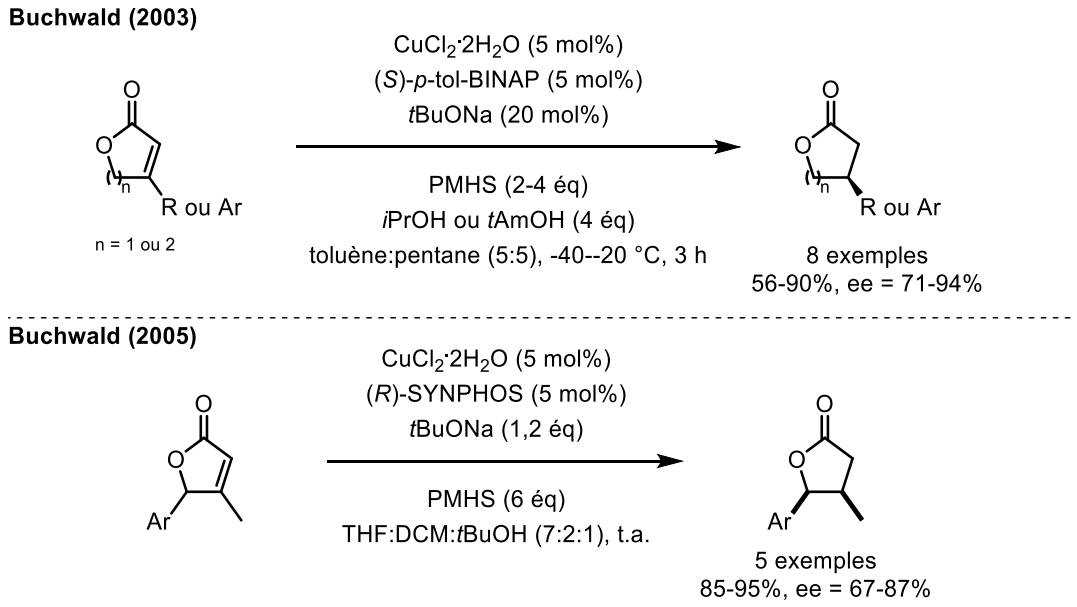


Schéma 19. *Réductions-1,4 de lactones α,β-insaturées*

Par la suite, Lipshutz montre la réduction d'esters α,β-insaturés portant un groupement silyle en position β (***Schéma 20***).[53] Il obtient alors des silanes énantioenrichis avec d'excellents résultats, en utilisant un ligand de la famille JOSIPHOS et en travaillant à des températures allant jusqu'à -78 °C. L'utilisation du *t*BuOH est donc ici très importante pour éviter d'avoir des temps de réactions trop longs.

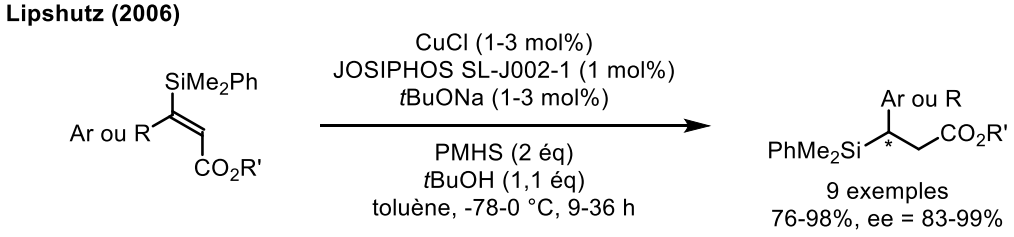


Schéma 20. *Réduction-1,4 d'esters α,β-insaturés β-silylés*

Buchwald a aussi montré qu'il est possible de réduire des esters α,β-insaturés possédant un hétérocycle azoté ou un lactame en position β (***Schéma 21***).[54] La méthode permet l'obtention de dérivés β-amino acides avec d'excellents rendements et excès énantiomériques. De plus, il a constaté que la réduction est plus lente en présence d'un substituant lactame que d'un substituant pyrrole ou indole. Après une étude plus précise des vitesses relatives de réaction en fonction du substituant, il explique que le groupement carbonyle du lactame se coordine au cuivre, diminuant ainsi la vitesse de la réaction. A cela s'ajoute l'interaction plus ou moins forte du doublet non-liant de l'azote avec le

[53] a) B. H. Lipshutz, N. Tanaka, B. R. Taft, C.-T. Lee, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1963-1966. b) B. H. Lipshutz, C.-T. Lee, B. R. Taft, *Synthesis* **2007**, *20*, 3257-3260.
[54] M. P. Rainka, Y. Aye, S. L. Buchwald, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5821-5823.

système π, ce qui va également favoriser ou non la coordination de l'azote avec le cuivre. En 2005, Ondrus applique ces conditions lors d'une étape clé de réduction pour la synthèse totale d'alcaloïdes myrmicarins.[55] Il obtient l'intermédiaire désiré avec un rendement de 89% et un excès énantiomérique de 85%. Plus récemment, Wu a développé des conditions pour la réduction-1,4 asymétrique d'esters α,β-insaturés portant une amine protégée en position β.[56] Les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec le ligand (*S*)-SEGPHOS, et il est possible de déprotéger l'amine chirale obtenue ou de former un lactame sans altérer l'excès énantiomérique. Enfin, ces deux dernières méthodologies ne montrent aucune sensibilité à l'air.

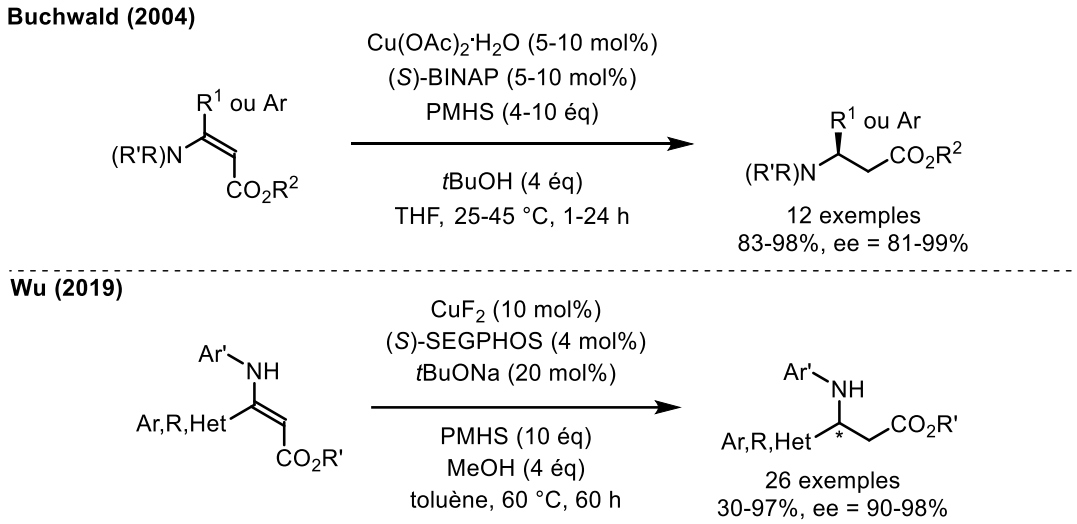


Schéma 21. *Réductions-1,4 d'esters α,β-insaturés portant un groupement azahétérocycle, lactame ou amine en position β*

iii. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives de lactames

En 2003, Buchwald adapte légèrement ses conditions de réductions-1,4 de lactones pour réduire asymétriquement des lactames (***Schéma 22***).[51] Ces lactames sont protégés par une fonction PMP (*p*-MeO-Ph). Il montre trois exemples avec des rendements de 89-94% et des excès énantiomériques de 91-94%. Il applique ensuite ces conditions à la synthèse de la (–)-paroxétine, un médicament anti-dépresseur.

[55] M. Movassaghi, A. E. Ondrus, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4423-4426.
[56] M. Li, H.-F. Xia, L.-Y. Yang, T. Hong, L.-J. Xie, S. Li, J. Wu, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 9187-9192.

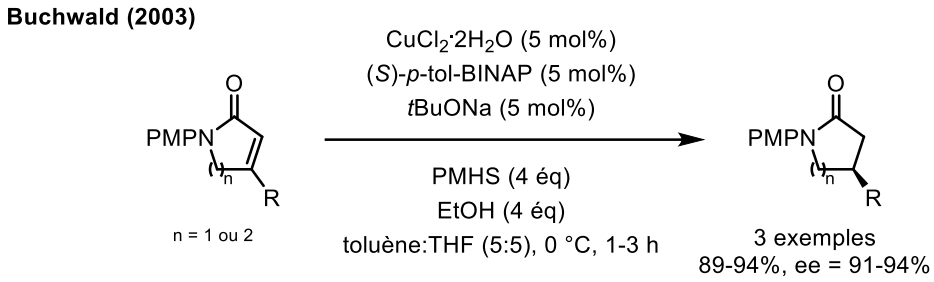


Schéma 22. *Réductions-1,4 de lactames protégés*

iv. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives d'énones

Des réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives d'énones cycliques et acycliques sont décrites par Buchwald et Lipshutz. En 2000, Buchwald forme des cyclopentanones, des cyclohexanones et des cycloheptanones β-alkyles avec d'excellents excès énantiomériques (***Schéma 23***).[57] Ses conditions tolèrent la présence d'alcènes terminaux et de fonctions esters. Il utilise seulement 1,05 équivalent de PMHS pour éviter la réduction-1,2 parasite du carbonyle en alcool. En 2002, Buchwald effectue la réduction par résolution cinétique dynamique de cyclopentènones substituées en position 2 et 4, permettant la création de deux centres stéréogènes non-adjacents.[58] Dans ce cas, la base et l'alcool sont utilisés en excès, afin d'accélérer la racémisation du substrat de départ. Lipshutz décrit également la réduction-1,4 d'énones cycliques en présence du réactif de Stryker, d'un ligand chiral de la famille SEGPHOS et de PMHS. Il travaille à basse température et obtient les meilleurs résultats.[59]

[57] Y. Moritani, D. H. Appella, V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6797-6798.
[58] V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2892-2893.
[59] B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, T. B. Petersen, P. P. Papa, A. A. Lover, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1273-1275.

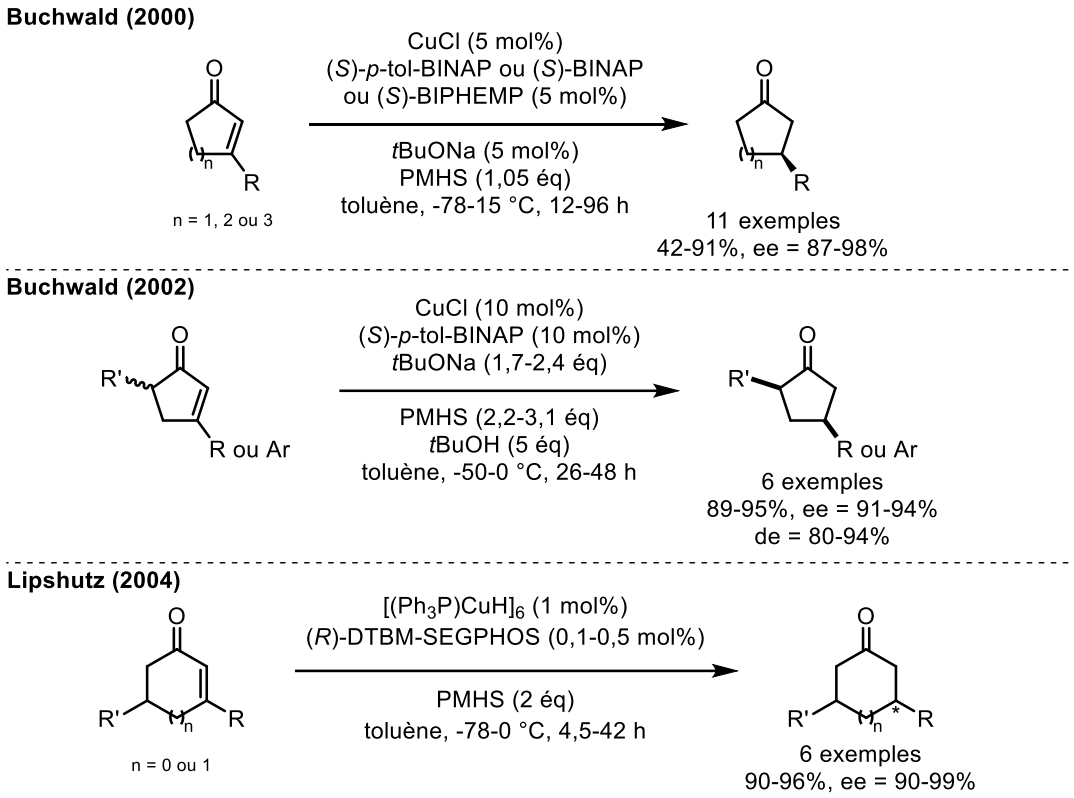


Schéma 23. *Réductions-1,4 d'énones cycliques*

Lipshutz a développé en 2003 des conditions pour la réduction-1,4 d'énones acycliques (***Schéma 24***).[60] Cette méthode permet l'obtention de cétones avec un centre stéréogène défini en position β. Les ligands JOSIPHOS SL-J002-1 et WALPHOS SL-W001-1 se sont avérés être les plus efficaces pour l'énantiosélectivité de la réaction.

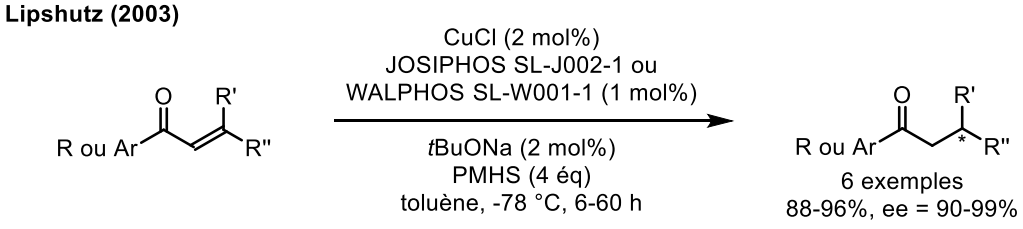


Schéma 24. *Réduction-1,4 d'énones acycliques*

[60] B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4789-4792.

v. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives d'acides carboxyliques α,β-insaturés

Un seul exemple de réduction-1,4 catalytique énantiosélective d'acides carboxyliques α,β-insaturés avec du CuH a été développé (***Schéma 25***).[61] En effet, Buchwald forme *in-situ* un hydrure de cuivre chiral avec un ligand bis-phosphine pour réduire ses substrats et obtient des aldéhydes saturés avec un centre asymétrique en position β.

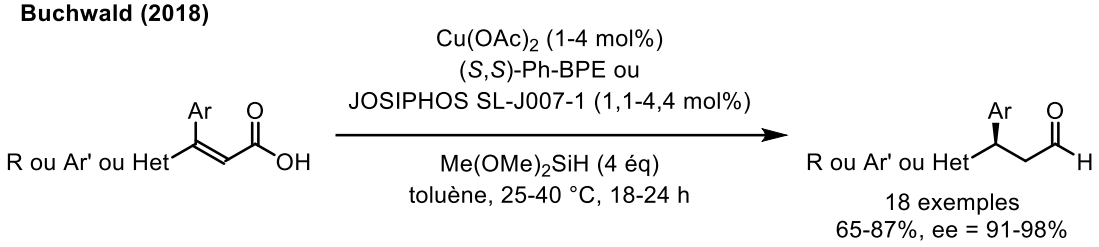


Schéma 25. *Réduction-1,4 d'acides carboxyliques α,β-insaturés*

Concernant l'étude mécanistique, il propose l'implication d'un cétène intermédiaire (***Schéma 26***) : après la silylation de l'acide carboxylique et l'addition-1,4 de l'hydrure de cuivre sur le substrat a lieu l'élimination du groupement -$OSiR_3$, conduisant à la formation d'un cétène. Celui-ci réagit alors rapidement avec l'hydrure de cuivre puis le silane pour former l'éther d'énol silylé final.

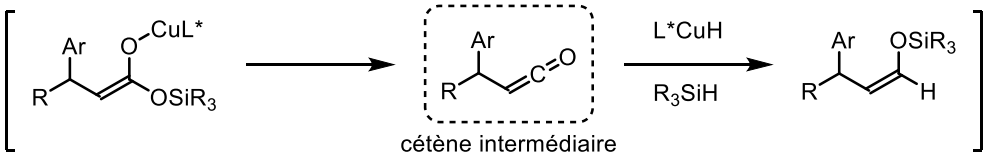


Schéma 26. *Mécanisme proposé impliquant la formation d'un cétène intermédiaire*

vi. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives de nitro-alcènes

Carreira développa plusieurs conditions de réduction-1,4 de nitro-alcènes β,β-disubstitués (***Schéma 27***). Tout d'abord, il utilise du *t*BuOCu, un ligand de la famille JOSIPHOS, du PMHS et du $PhSiH_3$.[62] Le mélange de silanes permet une plus grande vitesse de réaction, plutôt que le $PhSiH_3$ seul. Il y ajoute de l'eau afin d'éviter la surréduction-1,2 du substrat. Il obtient alors des nitro-alcanes β,β-disubstitués avec de bons résultats. L'année suivante il remplace le *t*BuOCu, sensible à l'humidité et à l'oxygène,

[61] Y. Zhou, J. S. Bandar, R. Y. Liu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 606-609.
[62] C. Czekelius, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4793-4795.

par le CuF_2 qui a l'avantage d'être disponible sur le marché.[63] De plus, il remarque que l'ajout de nitrométhane dans le milieu permet d'activer la réduction des substrats électroenrichis. Enfin, en 2007, Carreira montre qu'il est possible de réduire des mélanges d'isomères de nitro-alcènes conjugués et non-conjugués, moyennant l'utilisation d'une base de type ammonium quaternaire qui permet d'équilibrer *in-situ* le mélange de diastéréoisomères *E*/*Z*.[64]

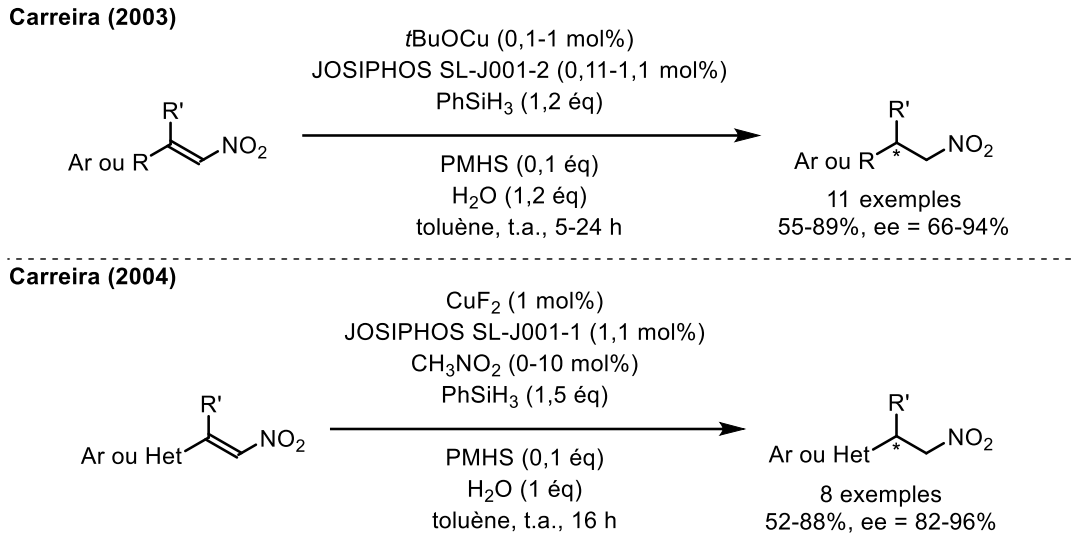


Schéma 27. *Réduction-1,4 de nitro-alcènes*

vii. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives de nitriles α,β-insaturés

Yun décrit en 2006 l'unique exemple de réduction-1,4 catalytique asymétrique d'acrylonitriles en présence de CuH (***Schéma 28***).[65] Il utilise pour cela du $Cu(OAc)_2$ comme pré-catalyseur, le ligand chiral JOSIPHOS SL-J001-2, la source d'hydrure est le PMHS et l'alcool est le *t*BuOH. Cela lui permet d'obtenir les produits désirés avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

[63] C. Czekelius, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4575-4577.
[64] C. Czekelius, E. M. Carreira, Org. *Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 633-636.
[65] D. Lee, D. Kim, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2785-2787.

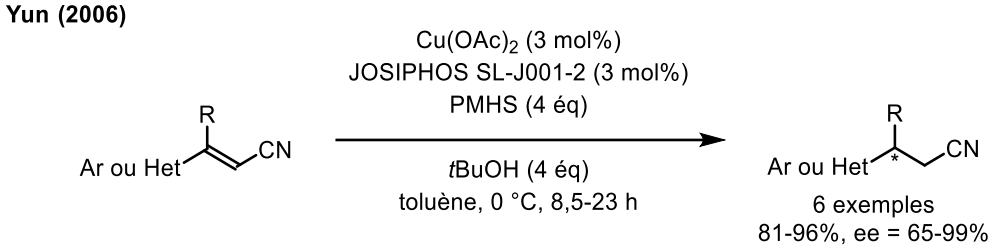


Schéma 28. *Réduction-1,4 d'acrylonitriles*

viii. Réductions-1,4 catalytiques énantiosélectives de sulfones α,β-insaturées

En 2007, Carretero et Charette ont tous deux présenté des méthodologies de réductions-1,4 de sulfones α,β-insaturées (***Schéma 29***).[66] Carretero réduit des 2-pyridylsulfones tandis que Charette utilise des phénylsulfones. Ces deux méthodes sont complémentaires puisque les conditions de Carretero ne permettent pas de réduire les oléfines portant un groupement -SO_2Ph. Ils ont ensuite montré qu'il est possible de fonctionnaliser les produits énantioenrichis sans altérer l'excès énantiomérique, en effectuant par exemple des oléfinations de Julia ou des désulfonations.

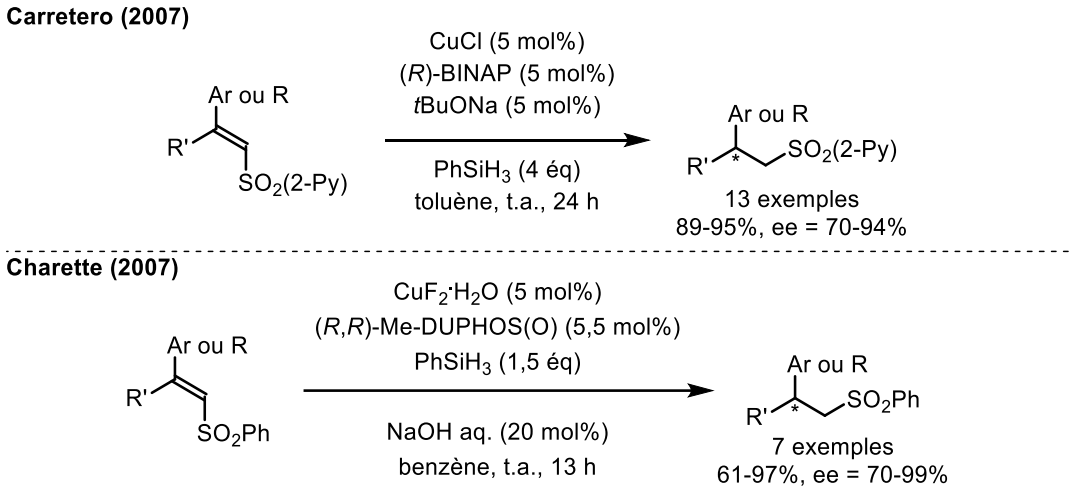


Schéma 29. *Réductions-1,4 de sulfones α,β-insaturées*

[66] a) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329-3332. b) J.-N. Desrosiers, A. B. Charrette, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5955-5957.

ix. Réductions-1,4 tandems

Une réaction tandem est un processus qui implique plusieurs réactions consécutives, dans lesquelles l'étape suivante est la conséquence de l'intermédiaire formé par l'étape précédente.[67] Cette séquence s'effectue sans isoler d'intermédiaire, sans changer les conditions de réactions ni ajouter de réactif dans le milieu. Des méthodologies dites de réductions-1,4 tandems catalytiques asymétriques ont été développées. En effet, l'énolate de cuivre qui résulte de l'addition-1,4 est un bon intermédiaire réactionnel pour effectuer des réactions d'aldolisation, de type Mannich ou encore un piégeage avec un électrophile.[68]

Tout d'abord, des réductions-1,4 suivies d'une aldolisation ont été développées. En version intermoléculaire, Shibasaki montre en 2006 qu'il est possible d'effectuer ce type de réaction tandem en utilisant une cétone symétrique et un ester α,β-insaturé en présence d'un hydrure de cuivre chiral (***Schéma 30***).[69] La cétone étant symétrique un seul centre stéréogène est formé, en position α de l'ester. La même année, Riant effectue une réaction tandem en utilisant l'acrylate de méthyle et des cétones asymétriques, permettant ainsi la formation de deux centres stéréogènes adjacents, dont l'un est un alcool tertiaire (***Schéma 30***).[70] Il utilise un ligand de la famille TANIAPHOS et obtient de meilleurs excès énantiomériques que Shibasaki, tout en diminuant la quantité d'acrylate utilisé. Par la suite, Riant utilise les mêmes conditions (à l'exception du ligand : TANIAPHOS SL-T001-1 au lieu du TANIAPHOS SL-T002-1) en présence cette fois-ci d'aldéhydes.[71] Il présente 10 exemples de réductions-1,4 en tandem avec des aldolisations et obtient les produits souhaités avec de bons résultats (η = 74-99% et ee = 73-96%) mais une diastéréosélectivité moyenne (18-54%).

[67] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131-163.
[68] C. C. Meyer, E. Ortiz, M. J. Krische, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 8, 3721-3748.
[69] D. Zhao, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1403-1407.
[70] J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche, O. Riant, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1292-1297.
[71] O. Chuzel, J. Deschamp, C. Chausteur, O. Riant, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5943-5946.

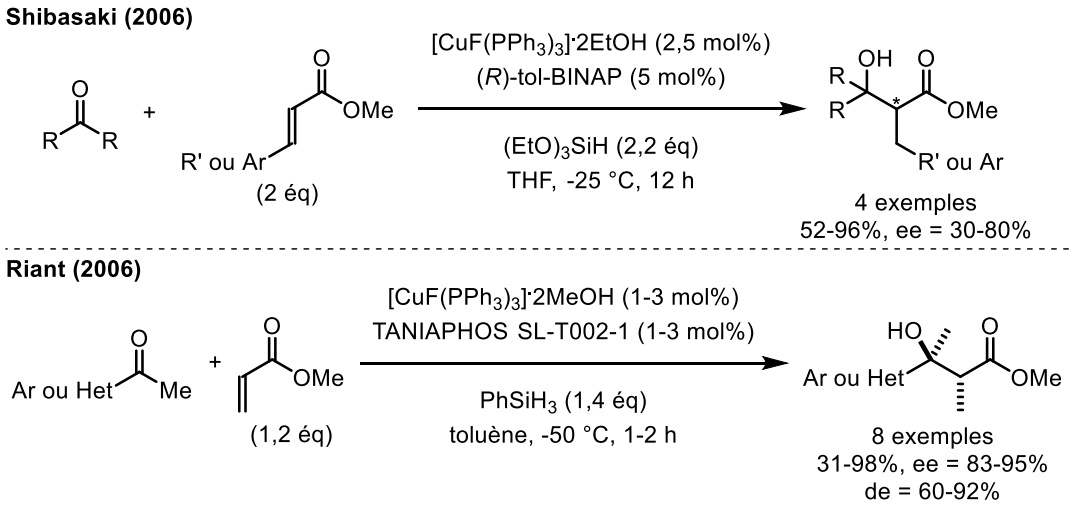


Schéma 30. *Réductions-1,4 suivies d'aldolisations intermoléculaires*

Le ***Schéma 31*** montre le mécanisme de la réduction-1,4 suivie de l'aldolisation en tandem : après la formation de l'hydrure de cuivre chiral **A** a lieu l'addition-1,4 sur l'ester α,β-insaturé **1**. L'énolate de cuivre intermédiaire **B** joue le rôle de nucléophile dans la réaction d'aldolisation avec la cétone **2**. L'espèce **C** réagit alors avec le silane pour former le produit **3**. La réaction tandem est possible car l'aldolisation est plus rapide que la réaction de l'énolate de cuivre **B** avec le silane.

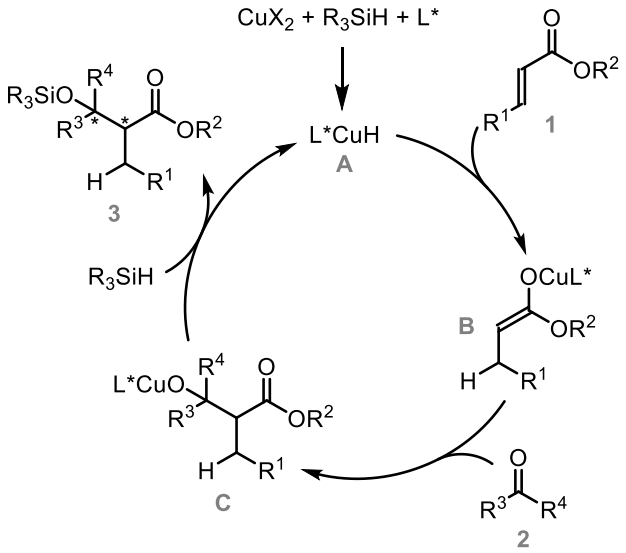


Schéma 31. *Cycle catalytique de la réduction-1,4/aldolisation en tandem*

En 2005, Lam développe la première version intramoléculaire de la réduction-1,4/aldolisation en tandem (***Schéma 32***).[72] Ses substrats sont des esters α,β-insaturés connectés à des cétones qui sont mis en présence d'un complexe d'hydrure de cuivre chiral. Des β-hydroxylactones en cycle à cinq ou six sont alors formées avec un excellent ratio diastéréoisomérique mais une énantiosélectivité

[72] H. W. Lam, P. M. Joensuu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4225-4228.

modeste. Lipshutz utilise quant à lui des énones connectées à des cétones pour effectuer ses cycloréductions intramoléculaires et forme trois centres stéréogènes adjacents contrôlés, avec parmi eux un alcool et une cétone.[73] De très bons résultats sont obtenus, et Lipshutz remarque qu'il est nécessaire d'avoir une concentration inférieure à 0,25 M pour garder un bon rendement, probablement à cause de la compétition entre la formation de l'éther d'énol silylé et l'aldolisation cyclique. Enfin, en 2012, Chiu présente la réduction-1,4/aldolisation de substrats portant d'une part un groupement dione-1,3 cyclique, d'autre part un thioester α,β-insaturé.[74] Elle obtient alors des β-hydroxythioesters polycycliques avec de bons rendements et excès énantiomériques, notamment lors de la formation de cycles à six. L'addition 2,2'-bipyridine permet de diminuer les temps de réaction de 15 à 60%.

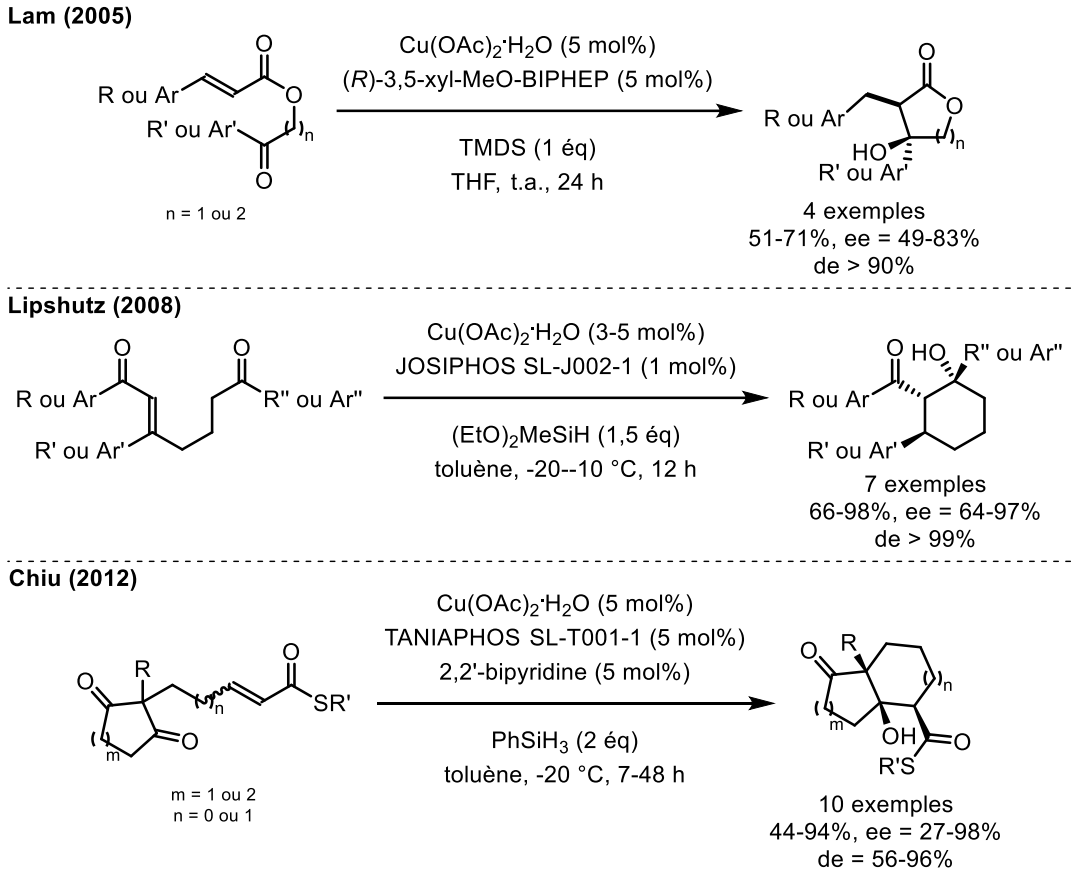


Schéma 32. *Réductions-1,4 suivies d'aldolisations intramoléculaires*

Après l'aldolisation, Shibasaki développe une réaction de type Mannich en tandem avec la réduction-1,4 d'esters α,β-insaturés avec un hydrure de cuivre chiral en quantité catalytique (***Schéma 33***).[75] Là encore, l'énolate de cuivre intermédiaire agit en tant que nucléophile et réagit sur l'imine portant un

[73] B. H. Lipshutz, B. Amorelli, J. B. Unger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14378-14379.
[74] a) J. Ou, W.-T. Wong, P. Chiu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5971. b) J. Ou, W.-T. Wong, P. Chiu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3450-3456.
[75] Y. Du, L.-W. Xu, Y. Shimizu, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16146-16147.

groupement -P(O)Ph_2 pour former le β-amino ester. Le ligand (*R*)-DIFLUORPHOS permet d'obtenir de très bonnes énantiosélectivités. Il est ensuite possible de convertir les produits en dérivés β-aminoacides sous conditions acides sans racémisation ni épimérisation.

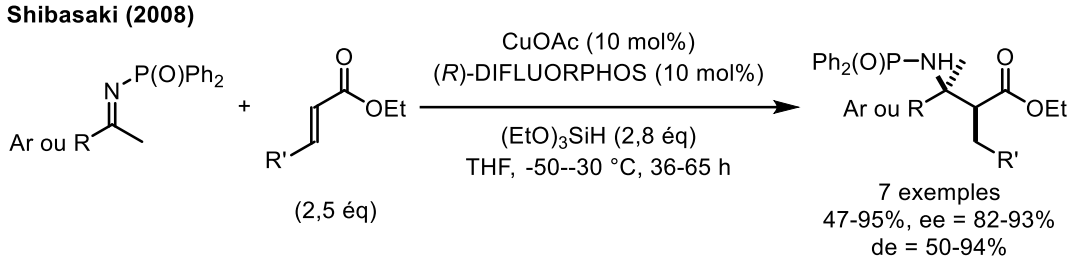


Schéma 33. *Réduction-1,4 suivie d'une réaction de type Mannich*

Enfin, Lu décrit cette année la réduction-1,4 énantiosélective de cyclobuténones (***Schéma 34***).[76] Cette réaction débute par la réduction-1,4 de la cyclobuténone avec formation de l'éther d'énol silylé. S'ensuit alors un échange silicium-lithium puis le piégeage par le chlorophosphate pour former le dérivé cyclobutène final (phosphate d'énol). Cette séquence s'avère très efficace et les produits sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques.

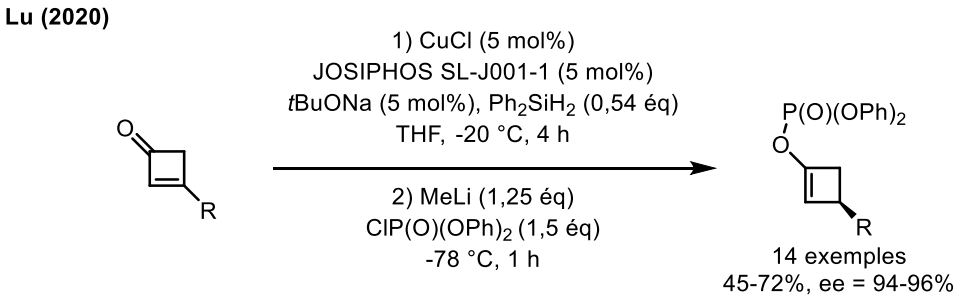


Schéma 34. *Réduction-1,4 de cyclobuténones suivie d'un piégeage avec un électrophile*

Ainsi, de nombreux exemples de réductions-1,4 catalytiques asymétriques avec des hydrures de cuivres sont décrits dans la littérature. Cependant, aucun exemple de réduction-1,4 au CuH d'un accepteur de Michael portant un groupement trifluorométhyle en position β n'existe, d'où notre recherche.

[76] C. Zhong, Y. Huang, H. Zhang, Q. Zhou, Y. Liu, P. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2750-2754.

3. Réduction catalytique asymétrique d'acrylates β-CF_3 à l'hydrure de cuivre

Dans cette partie, nous nous intéressons à la synthèse d'esters β-trifluorométhylés par réduction-1,4 catalytique asymétrique, via l'utilisation d'un hydrure de cuivre chiral formé *in-situ* (***Schéma 35***).

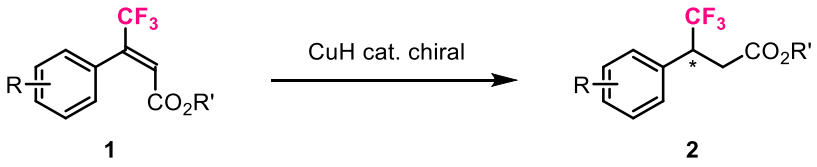


Schéma 35. *Synthèse d'esters β-CF_3 par réduction-1,4 au CuH chiral*

a. Etat de l'art

L'état de l'art correspondant à la formation de dérivés carbonylés β-trifluorométhylés par des approches catalytiques énantiosélectives par réduction conjuguée recense seulement deux voies : la première par hydrogénation asymétrique et la seconde via l'utilisation de carbènes N-hétérocycliques chiraux (***Schéma 36***).

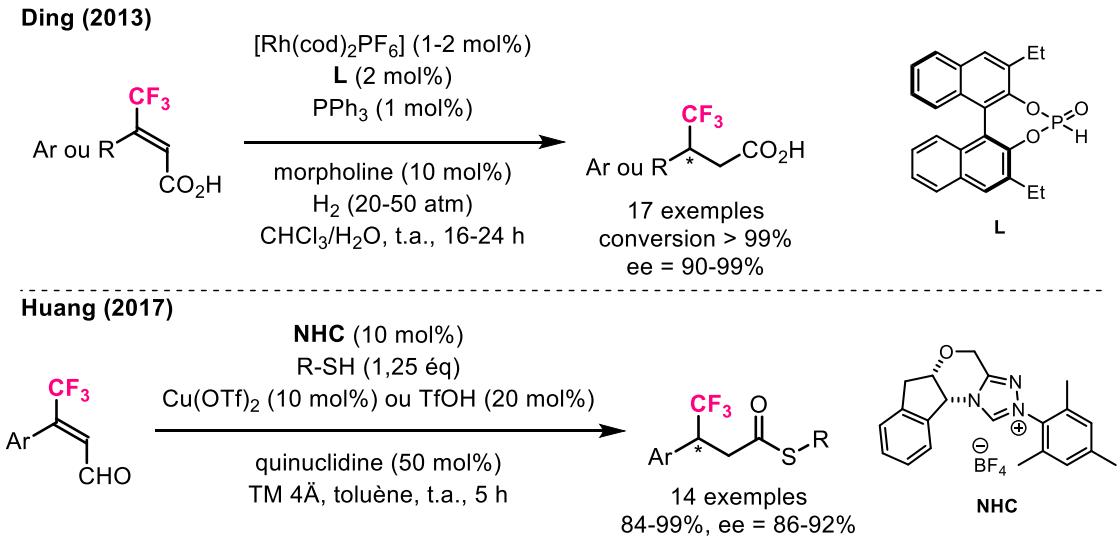


Schéma 36. *Etat de l'art pour la synthèse catalytique énantiosélective de dérivés carbonylés β-trifluorométhylés*

La première méthode, développée par Ding en 2013, consiste en l'hydrogénation asymétrique d'acides acryliques β-CF_3 trisubstitués.[77] La réaction est catalysée par un complexe au rhodium avec un mélange de ligands chiral et achiral, sous une atmosphère de dihydrogène à 20-50 bars. Cette méthodologie

[77] K. Dong, Y. Li, Z. Wang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14191-14195.

très efficace a permis l'obtention de 17 exemples avec des conversions supérieures à 99% et des excès énantiomériques allant de 90 à 99%. Quelques autres exemples isolés antérieurs ont pu être inventoriés, montrant de très bons résultats, en présence de rhodium ou de ruthénium, d'un ligand chiral et de dihydrogène sous pression.[78]

La seconde méthode, reportée par Huang en 2017, voit l'utilisation d'un catalyseur chiral de type carbène N-hétérocyclique pour la protonation en position β d'énals β-CF_3.[79] Il forme alors des thioesters β-trifluorométhylés grâce à la présence de thiols dans le milieu. Cette méthode a permis l'obtention de 14 exemples avec des rendements allant de 84 à 99% et des excès énantiomériques compris entre 86 et 92%. De la même manière, il présente en 2018 trois exemples d'hydroamidations énantiosélectives d'énals β-trifluorométhylés (η = 71-84%, ee = 80-91%) en utilisant des carbènes N-hétérocycliques.[80]

Ces méthodes, bien que très efficaces, montrent quelques inconvénients. En effet, l'hydrogénation asymétrique nécessite l'utilisation de métaux précieux très coûteux tels que le rhodium et le ruthénium, ainsi que du dihydrogène sous pression. Concernant la deuxième méthode, les énals β-CF_3 doivent être préparés au préalable à partir des acrylates β-CF_3 correspondants. Dans notre cas, nous souhaitons contourner ces désavantages en utilisant d'une part directement des acrylates β-CF_3 comme substrats, d'autre part en employant un hydrure de cuivre chiral formé in-situ (***Schéma 35***). En effet, le cuivre est un métal bien moins onéreux que ceux cités précédemment (***Tableau 6***), et l'agent de réduction utilisé pour former le CuH est un silane très peu coûteux (résidu industriel). Enfin, plus généralement, la réduction au CuH offrira une plus grande tolérance fonctionnelle que les méthodes citées ci-dessus.

Métal	Prix ($/kg)
Rhodium	241 131
Ruthénium	8 681
Cuivre	5

Tableau 6. *Comparaison du cours des métaux (valeurs prises le 05 Mai 2020)*

[78] a) X. Zhang, T. Uemura, K. Matsumura, N. Sayo, H. Kumobayashi, H. Takaya, *Synlett* **1994**, *7*, 501-503. b) T. Uemura, X. Zhang, K. Matsumura, N. Sayo, H. Kumobayashi, T. Ohta, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5510-5516. c) L. Qiu, Y.-M. Li, F. Y. Kwong, W.-Y. Yu, Q.-H. Fan, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 517-520. d) A. Alimardanov, A. Nikitenko, T. J. Connolly, G. Feigelson, A. W. Chan, Z. Ding, M. Ghosh, X. Shi, J. Ren, E. Hansen, R. Farr, M. MacEwan, S. Tadayon, M. D. Springer, A. F. Kreft, D. M. Ho, J. R. Potoski, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1161-1168.
[79] J. Chen, P. Yuan, L. Wang, Y. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7045-7051.
[80] P. Yuan, J. Chen, J. Zhao, Y. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8503-8507.

b. Optimisation de la réaction

Nous avons dans un premier temps optimisé la réaction de réduction. Pour cela, nous avons utilisé le cinnamate d'éthyle (*E*) portant un groupement -CF_3 en position β comme substrat modèle (**1a**), en présence de $Cu(OAc)_2$, d'un ligand chiral de type bis-phosphine, de *t*BuONa en tant que base, d'un silane PMHS et de *t*BuOH comme alcool (***Schéma 37***). Les différents paramètres de la réaction ont alors été étudiés un à un.

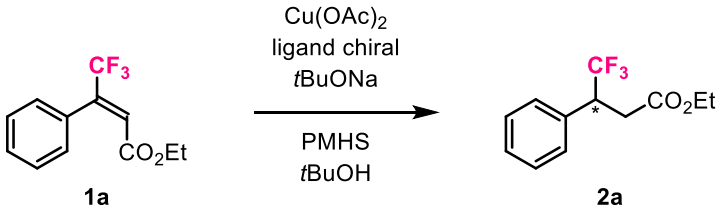
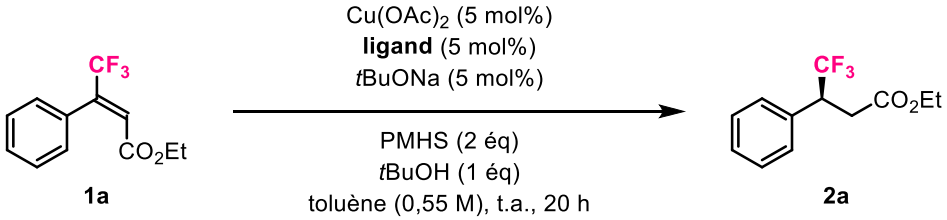


Schéma 37. *Réaction à optimiser*

i. Choix du ligand chiral

Nous avons tout d'abord passé au crible différentes familles de ligands chiraux de type bis-phosphine (***Tableau 7***).[81] En présence du ligand (*R*,*R*)-Me-DUPHOS aucune réactivité n'est observée (entrée 1). Les ligands des familles BIPHEP, SEGPHOS, BINAP et WALPHOS (entrées 2-5) s'avèrent moins efficaces en terme de réactivité et d'énantiosélectivité que le ligand JOSIPHOS SL-J007-1 (entrée 6). Au sein de la famille JOSIPHOS, c'est ce même ligand qui donne les meilleurs résultats (entrées 6-8). Il sera donc conservé pour la suite de l'optimisation.



Entrée	Ligand	Rendement (%)	ee (%)
1	(*R*,*R*)-Me-DUPHOS	n. r.	-
2	(*R*)-MeO-BIPHEP	41	44
3	(*S*)-DM-SEGPHOS	36	64

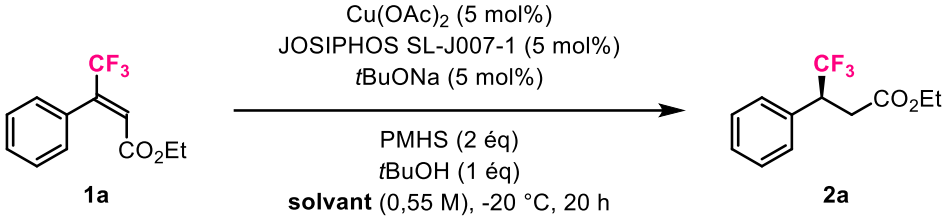
[81] Pour une liste exhaustive des ligands testés et leurs structures, voir les annexes n° 1 et 2.

4	(*R*)-DM-BINAP	55	72
5	WALPHOS SL-W001-1	n. d.	72
6	JOSIPHOS SL-J007-1	71	87
7	JOSIPHOS SL-J005-1	23	70
8	JOSIPHOS SL-J001-1	48	73

Tableau 7. *Effet du ligand chiral*

ii. Influence du solvant

L'utilisation de THF en tant que solvant permet une conversion quasi complète (***Tableau 8***, entrée 1) mais avec un excès énantiomérique moyen de 63%. Un mélange de THF et de toluène améliore considérablement l'excès énantiomérique (entrée 2) mais le toluène seul permet d'obtenir le meilleur résultat (entrée 3). Le toluène est donc conservé pour cette transformation.

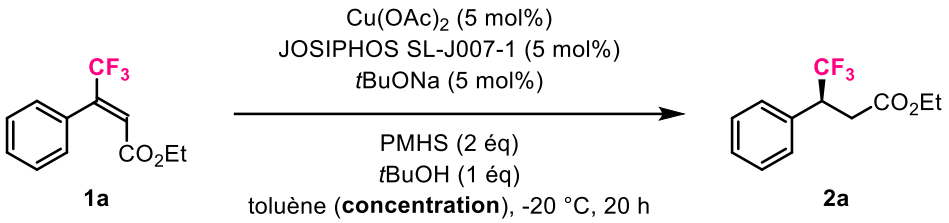


Entrée	Solvant	Conversion (%)	ee (%)
1	THF	98	63
2	THF:toluène (1:1)	100	83
3	toluène	100	89

Tableau 8. *Effet du solvant*

iii. Influence de la concentration

L'influence de la concentration a également été étudiée (***Tableau 9***) : l'excès énantiomérique semble légèrement plus élevé lorsque la concentration est plus faible. Il sera donc judicieux de travailler à une concentration d'environ 0,24 M.

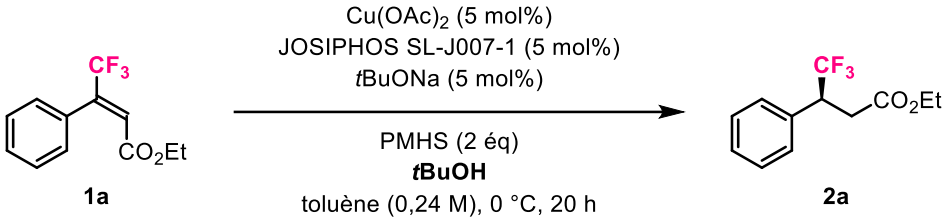


Entrée	Concentration (M)	Conversion (%)	ee (%)
1	0,55	100	89
2	0,24	100	91

Tableau 9. *Effet de la concentration*

iv. Influence de la quantité d'alcool

Concernant la quantité stœchiométrique d'alcool à utiliser, nous pouvons voir dans le ***Tableau 10*** qu'une augmentation de deux ou quatre équivalents (entrées 2-3) n'a pas d'influence sur l'excès énantiomérique. Nous choisirons donc de conserver deux équivalents de *t*BuOH afin de maximiser la vitesse de la réaction.

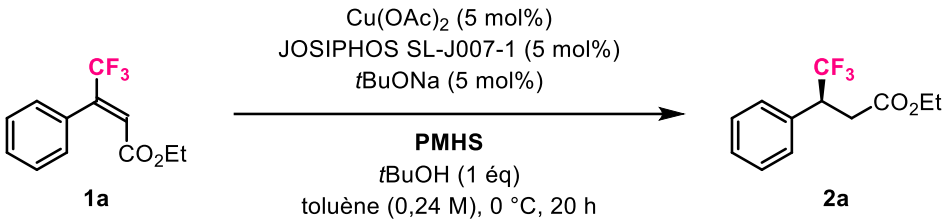


Entrée	*t*BuOH (éq)	Conversion (%)	ee (%)
1	1	100	89
2	2	100	88
3	4	100	89

Tableau 10. *Effet de la quantité stœchiométrique d'alcool*

v. Influence de la quantité de silane

Une augmentation de la quantité stœchiométrique de silane utilisé (***Tableau 11***, entrées 2-3) ne modifie pas significativement les résultats obtenus. Nous choisissons donc de conserver deux équivalents de PMHS pour la réduction.

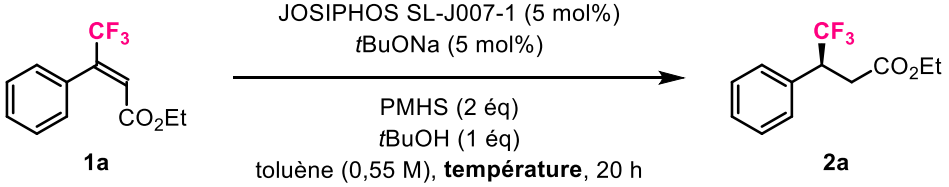


Entrée	PMHS (éq)	Conversion (%)	ee (%)
1	2	100	89
2	3	100	90
3	4	100	88

Tableau 11. *Effet de la quantité stœchiométrique de silane*

vi. Influence de la température

Nous avons ensuite étudié l'influence de la température sur la conversion et l'excès énantiomérique (***Tableau 12***). Entre t.a. et -20 °C (entrées 1-3), la conversion est totale et l'excès énantiomérique ne varie pas significativement, bien qu'il soit légèrement meilleur à -20 °C. A -78 °C (entrée 5), l'excès énantiomérique reste identique mais la conversion chute (impossibilité d'effectuer la réaction à -78 °C pendant 20 h). Cependant, nous avons remarqué qu'il est possible d'effectuer la réaction à -20 °C et d'obtenir un excès énantiomérique de 97% (entrée 4) en utilisant deux équivalents de *t*BuOH, mais surtout en prêtant plus attention à la pureté du substrat de départ **1a**. En effet, jusqu'à présent, l'optimisation était effectuée sur un substrat contenant environ 5% du diastéréoisomère (*Z*) à cause de difficultés de purification. Il est donc très important d'avoir un substrat dénué de toute trace du diastéréoisomère minoritaire pour avoir les meilleurs excès énantiomériques possibles. Nous travaillerons dorénavant à -20 °C afin là encore d'obtenir de très bons excès énantiomériques sur un maximum de substrats différents.



Entrée	Température (°C)	Conversion (%)	ee (%)
1	t.a.	100	87
2	0	100	88

3	-20	100	89
4[a]	-20	100	97
5[b]	-78	37	89

Tableau 12. *Effet de la température – [a] tBuOH (2 éq). [b] 7 h de réaction.*

vii. Influence de la quantité de pré-catalyseur et de ligand

Nous avons par la suite essayé de diminuer la charge catalytique de 5 à 2,5 mol% (***Schéma 38***). Cela s'est avéré concluant pour le substrat **1a**, puisque dans les deux cas la conversion est totale et l'excès énantiomérique reste inchangé. Cependant, 2,5 mol% de charge catalytique n'est pas suffisant pour avoir une conversion complète de tous les substrats étudiés dans le champ d'application, comme par exemple l'acrylate β-CF_3 portant un groupement naphtyle, qui n'a qu'une conversion de 68% lorsque la charge catalytique est de 2,5 mol%. C'est pour cela que nous conservons une charge catalytique de 5 mol%.

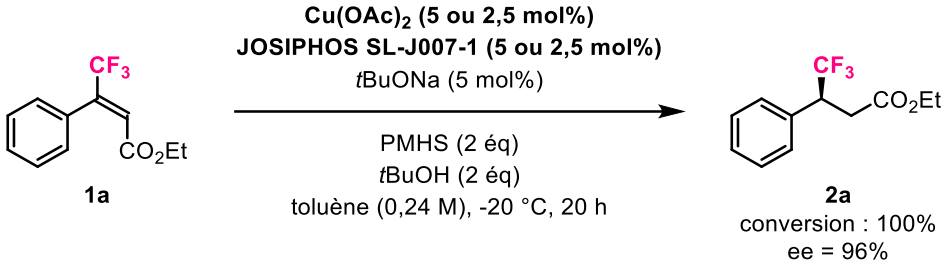
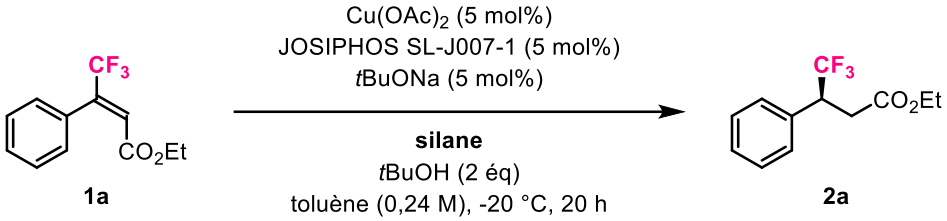


Schéma 38. *Effet de la quantité stœchiométrique de pré-catalyseur et de ligand*

viii. Mise au point de la méthode de purification

En dernier lieu, il nous a fallu optimiser la méthode de purification du produit **2a** obtenu. En effet, par colonne chromatographique sur gel de silice, nous n'avons pas pu séparer le produit **2a** du PMHS résiduel de la réaction, tous deux ayant la même polarité. Nous avons alors tenté de purifier le brut de la réaction par chromatographie en phase inverse. De cette manière, le produit **2a** est séparé du silane, cependant les rendements sont faibles (25-45%) et la méthode ne semble ici pas reproductible, car les rendements sont aléatoires d'une purification à l'autre, probablement à cause de la volatilité du produit. Par la suite, nous avons procédé à une distillation en utilisant un four à boules, mais cela n'a pas été fructueux.

Ensuite, nous avons tenté de diminuer la quantité de silane utilisé (***Tableau 13***, entrées 1-2) puis sa nature (entrée 3) sans succès, puisque l'excès énantiomérique diminue légèrement et que le silane est toujours en mélange avec le produit **2a** après purification.



Entrée	Silane	Quantité (éq)	Conversion (%)	ee (%)
1	PMHS	2	100	96
2	PMHS	1,2	97	92
3	$(EtO)_3SiH$	2	100	93

Tableau 13. *Influence du silane*

Nous avons alors décidé de réduire l'ester **2a** en l'alcool correspondant **2a'** (***Schéma 39***), afin de créer une différence de polarité entre le produit et le PMHS. Pour cela, du $LiBH_4$ est utilisé. L'alcool **2a'** est obtenu avec un excès énantiomérique non-altéré de 97% et il est bien isolé du PMHS.

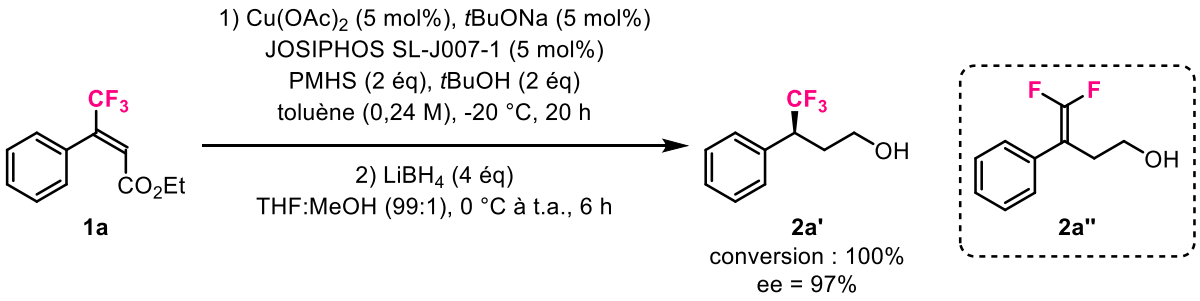


Schéma 39. *Réduction-1,4 suivie de la réduction de l'ester en alcool*

Malheureusement, un nouveau sous-produit est formé lors de la réduction au $LiBH_4$. Il s'agit de l'alcène α,α-difluoré **2a''**, présent à hauteur de 10% et non-séparable de **2a'**. Nous avons donc testé d'autres conditions de réduction afin d'éviter la formation du sous-produit **2a''**. Celles-ci sont rapportées dans le ***Tableau 14***. Nous avons d'abord tenté de diminuer la quantité de $LiBH_4$ ainsi que la température (entrées 1-2) mais dans ces conditions la réactivité est plus faible, voire nulle, et le sous-produit est présent en plus grande quantité. En présence de $NaBH_4$ aucune réactivité n'est observée (entrée 3) et avec le RedAl à -78 °C la conversion est excellente mais **2a''** est présent dans le mélange (entrée 4, quantité exacte de **2a''** non-déterminée à cause d'un brut difficile à analyser en RMN ^1H). Avec du DIBAL-H dans le DCM, le passage de 0 à -78 °C ne permet pas une diminution significative du sous-

produit (entrées 5-6). En revanche, le changement de solvant montre une légère baisse de production de **2a''** (entrées 7-8), mais nous n'avons pas réussi à éviter sa formation.

Entrée	Agent de réduction	Solvant	Température	Conversion	2a''[a]
1	$LiBH_4$ (2 éq)	THF:MeOH (83:17)	0 °C	63%	26%
2	$LiBH_4$ (2 éq)	THF:MeOH (83:17)	-20 °C	0%	-
3	$NaBH_4$ (4 éq)	MeOH	0 °C à t.a.	0%	-
4	RedAl (2 éq)	toluène	-78 °C	97%	n. d.
5	DIBAL-H (2 éq)	DCM	0 °C	100%	28%
6	DIBAL-H (3 éq)	DCM	-78 °C	90%	24%
7	DIBAL-H (3 éq)	toluène	-78 °C	100%	15%
8	DIBAL-H (2 éq)	THF	-78 °C	100%	12%

Tableau 14. *Conditions de réduction testées pour réduire l'ester* ***2a*** *– [a] déterminé par RMN ^{1}H du brut.*

Finalement, nous avons trouvé la solution dans le traitement de la réaction de réduction-1,4. En effet, certaines publications mentionnent un traitement au NH_4F après réaction lorsqu'un silane est utilisé.[22e,34b,61] Nous avons donc stoppé la réaction avec une solution saturée de NH_4F dans le méthanol. Après six heures d'agitation, le PMHS est dégradé et la purification sur gel de silice est grandement facilitée. Le produit **2a** est obtenu pur avec un rendement de 85% et un excès énantiomérique de 97%.

ix. Conditions optimisées

Les conditions optimisées pour la réduction-1,4 catalytique asymétrique d'acrylates β-trifluorométhylés au CuH sont donc les suivantes (***Schéma 40***) : nous utilisons 5 mol% de $Cu(OAc)_2$, de JOSIPHOS SL-J007-1 et de *t*BuONa, ainsi que 2 équivalents de PMHS et de *t*BuOH. La réaction s'effectue dans le toluène à -20 °C pendant 20 heures pour donner le produit désiré.

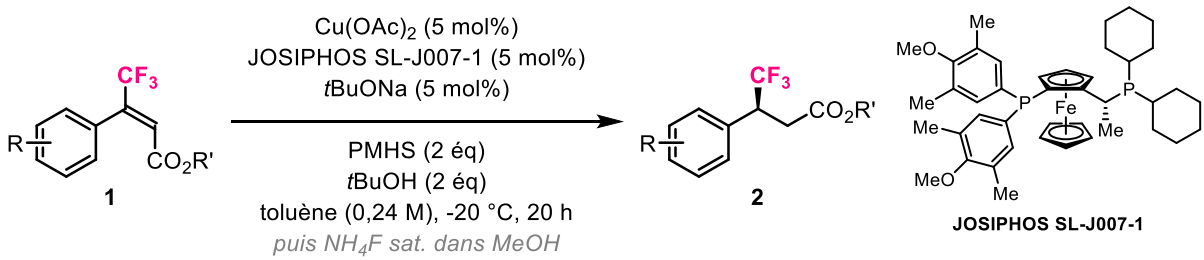


Schéma 40. *Conditions optimisées pour la réduction-1,4 d'acrylates β-CF_3 au CuH*

Nous pouvons maintenant étudier le champ d'application de cette réaction.

c. Champ d'application de la réaction

La synthèse des substrats de départ est décrite dans la partie expérimentale de ce manuscrit. Il s'agit de réactions de Horner-Wadsworth-Emmons à partir de dérivés de 2,2,2-trifluoroacétophénone. Quant aux racémiques, ces derniers sont synthétisés dans les conditions suivantes (***Schéma 41***) :

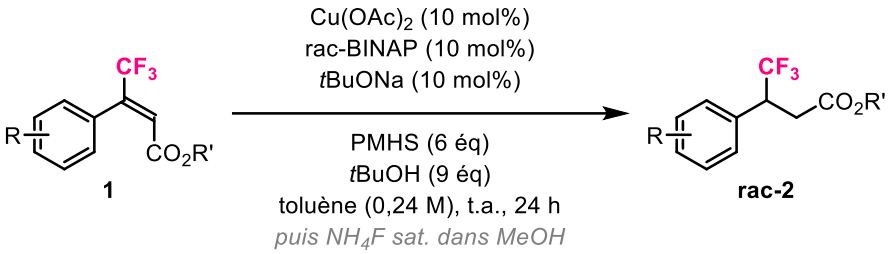


Schéma 41. *Préparation des racémiques*

Après la synthèse des substrats de départ et des racémiques, nous avons pu étudier le champ d'application de cette réaction (***Schéma 42***). Le produit **2a** a pu être obtenu en diminuant de moitié la charge catalytique, mais aussi en multipliant l'échelle de la réaction par dix (3,3 mmol, 800 mg), avec un rendement quantitatif, tout en conservant l'excès énantiomérique de 97%. Des dérivés du cinnamate d'éthyle (*E*) β-CF_3 substitués en position *para* avec des groupements électrodonneurs ont été réduits avec de très bons rendements et excès (**2b**, **2c**, **2d**). Avec un groupement électroattracteur (**2e**), moyennant une charge catalytique plus élevée (7,5 mol%) et un temps de réaction de 48 h, les résultats sont également très bons. La réaction est aussi efficace avec des substituants -Me et -OMe en position *méta* (**2f**, **2g**) avec de très bons rendements et ee. Le produit 2-naphtyle (**2h**) a pu être obtenu avec un rendement modéré et un excès de 93% en augmentant le temps de réaction et la quantité de *t*BuOH à 4 équivalents, et l'oléfine *para*-CF_3 a été réduite avec un rendement de 89% et un excès énantiomérique de 97% (**2i**). Les oléfines *para*-halogénées donnent aussi d'excellents excès énantiomériques et des rendements modérés à bons (**2j**, **2k**). Les produits **2l** et **2m** sont obtenus avec d'excellents ee mais des rendements moyens, dû pour **2l** à la déprotection partielle du phénol qui se produit lors de la réaction. Les conditions d'obtention de **2m** sont légèrement modifiées (ligand WALPHOS SL-W001-1, -15 °C), puisque la conversion était très faible dans les conditions standards (10%). Ces deux derniers exemples montrent la tolérance fonctionnelle de la réduction puisque que le groupement O-allyle n'est pas réduit pour **2l**, et que l'ester allylique reste intact pour **2m**. De plus, il est intéressant de noter que la formation d'alcènes α,α-difluorés par déhydrodéfluoration des produits n'a pas lieu dans ce scope, contrairement à ce qui a pu être observé par Zhou dans le cadre de

réductions d'acrylates β,β-disubstitués au NiH ou par Hoveyda lors d'hydroborations catalysées au cuivre.[82]

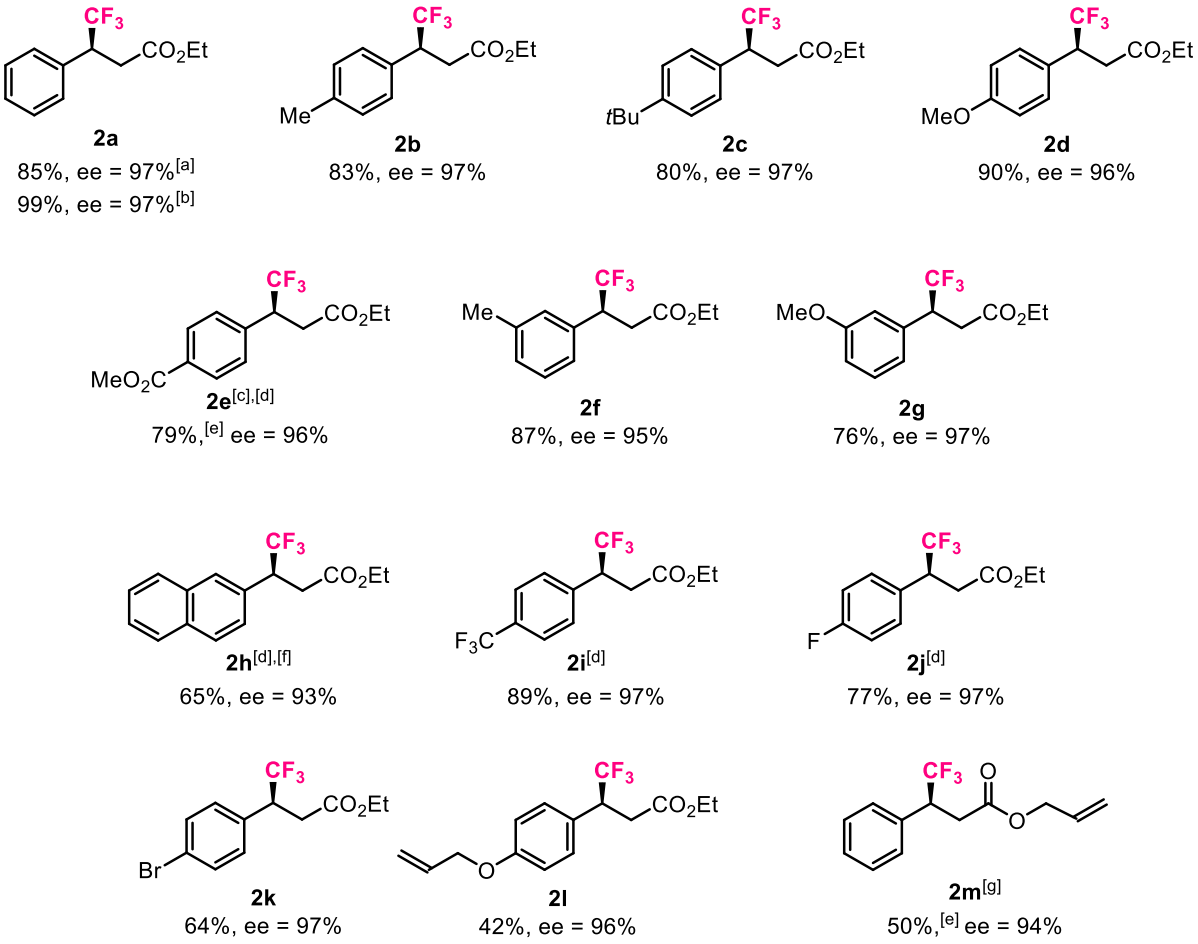


Schéma 42. *Etude du champ d'application – [a] charge catalytique : 2,5 mol%. [b] charge catalytique : 2,5 mol%, montée en échelle x10 (3,3 mmol). [c] charge catalytique : 7,5 mol%. [d] 48 h. [e] déterminé par RMN ^{19}F du brut. [f] tBuOH : 4 éq. [g] WALPHOS SL-W001-1, -15 °C.*

Enfin, la configuration absolue du produit **2k** a été déterminée par analyse cristallographique aux rayons X (***Schéma 43***) et a permis de déduire la configuration absolue des centres stéréogènes des autres composés.

[82] a) S. Guo, P. Yang, J. S. Zhou, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12115-12117 (voir le SI). b) R. Corberán, N. W. Mszar, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7079 -7082.

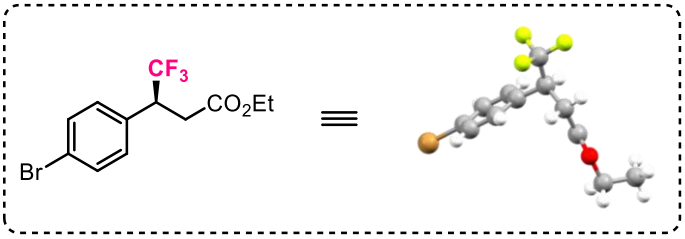


Schéma 43. *Analyse par diffraction des rayons X du composé* ***2k***

d. Post-fonctionnalisations des produits obtenus

Dans les exemples qui suivent (***Schéma 44***), nous montrons la possibilité de fonctionnaliser les produits formés sans en altérer l'excès énantiomérique.

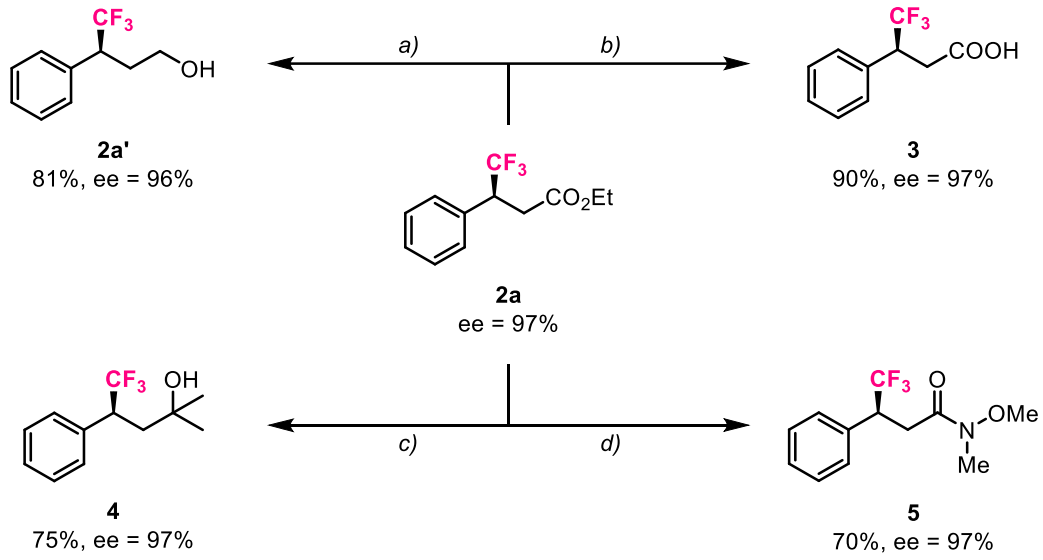


Schéma 44. *Post-fonctionnalisations à partir de l'ester β-CF_3 – a) $LiBH_4$ (4 éq), MeOH (4 gouttes), THF, 0 °C à t.a., 6 h. b) $LiOH{\cdot}H_2O$ (3,9 éq), THF:H_2O (4:1), 0 °C à t.a., 24 h. c) MeMgBr (2,5 éq), THF, -78 °C à t.a., 2 h. d) iPrMgCl (3 éq), MeO(Me)NH·HCl (1,55 éq), THF, 0 °C à t.a., 1 h.*

Nous avons réduit l'ester **2a** en l'alcool **2a'** correspondant avec de très bons résultats en utilisant $LiBH_4$ comme agent de réduction. La saponification de **2a** avec LiOH a permis l'obtention de l'acide carboxylique **3** avec un excellent rendement et excès énantiomérique. Il a également été possible de former un alcool tertiaire **4** par réaction avec un réactif organomagnésien MeMgBr sans altération de l'excès énantiomérique. Nous avons aussi formé l'amide de Weinreb **5** à partir de l'ester **2a** avec un rendement de 70% et un excès énantiomérique identique au produit de départ.

4. Réduction catalytique asymétrique d'acrylonitriles β-CF_3 à l'hydrure de cuivre

Par la suite, nous avons étendu cette méthodologie à la réduction catalytique énantiosélective d'acrylonitriles β-trifluorométhylés (***Schéma 45***).

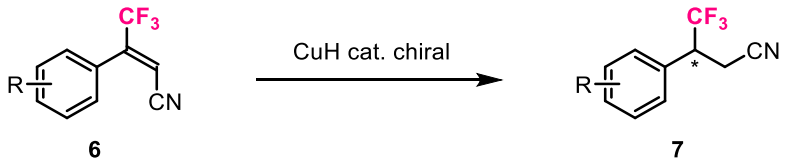


Schéma 45. *Synthèse de nitriles β-CF_3 par réduction-1,4 au CuH chiral*

a. Etat de l'art

Seul un exemple de synthèse énantiosélective de nitrile β-CF_3 est décrit dans la littérature (***Schéma 46***).[83] Il s'agit de la combinaison de deux réactions catalytiques, l'une photochimique et l'autre enzymatique. Tout d'abord, le photocatalyseur à base d'iridium soumis à une lumière bleue permet l'isomérisation de la double liaison du substrat (passage de (*E*) à (*Z*)). Ensuite, l'enzyme OYE2 de la famille des ène-réductases réduit sélectivement l'isomère (*Z*) pour former le produit de configuration (*S*) avec un rendement de 74%.

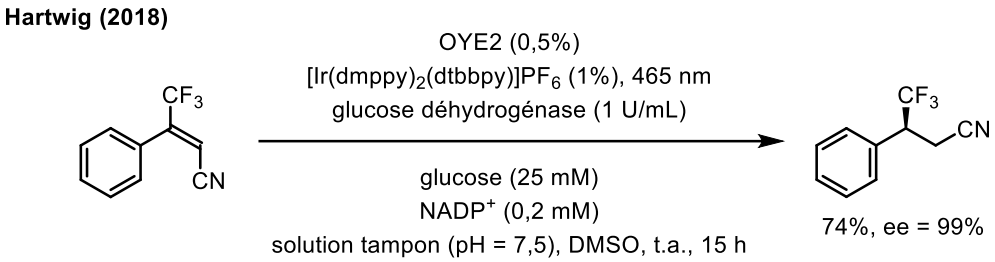


Schéma 46. *Etat de l'art pour la synthèse catalytique énantiosélective de dérivés nitriles β-CF_3*

Ceci étant la seule méthode disponible à ce jour pour accéder à des dérivés nitriles β-trifluorométhylés énantioenrichis, il semble intéressant de développer une voie de synthèse de ces molécules par catalyse asymétrique au CuH.

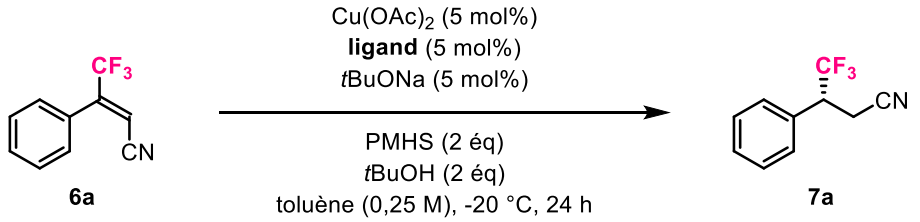
[83] Z. C. Litman, Y. Wang, H. Zhao, J. F. Hartwig, *Nature* **2018**, *560*, 355-359.

b. Optimisation de la réaction

Nous avons optimisé la réaction de réduction des acrylonitriles β-CF_3 à partir des conditions utilisées précédemment pour la réduction des acrylates β-CF_3. Le composé **6a** est utilisé comme substrat modèle pour cette optimisation.

i. Choix du ligand

Dans les conditions de réduction développées pour les acrylates β-CF_3, la conversion de l'acrylonitrile **6a** en **7a** est de 93% et l'excès énantiomérique atteint 81% (***Tableau 15***, entrée 1). A la vue de ces résultats très encourageants, nous avons testé d'autres ligands de la famille JOSIPHOS (entrées 2-3), donnant malheureusement des résultats inférieurs. Le ligand (*R)*-DM-BINAP donne une conversion modérée avec une énantiosélectivité quasi inexistante (entrée 4). Nous avons ensuite effectué un essai avec le ligand WALPHOS SL-W001-1 (entrée 5). Celui-ci s'est révélé très efficace pour cette transformation, puisque la conversion est de 92% et l'excès énantiomérique est de 96%.



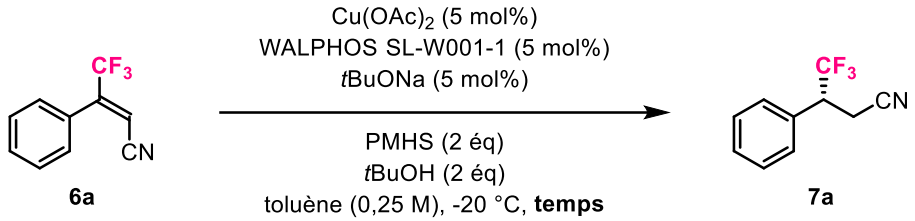
Entrée	Ligand	Conversion (%)	ee (%)
1	JOSIPHOS SL-J007-1	93	81
2	JOSIPHOS SL-J001-1	83	82
3	JOSIPHOS SL-J005-1	12	n. d.
4	(*R*)-DM-BINAP	57	2
5	WALPHOS SL-W001-1	92	96

Tableau 15. *Effet du ligand chiral*

Nous souhaitons cependant atteindre une conversion complète afin de faciliter la purification, car il n'est pas possible de séparer le produit du substrat de départ résiduel.

ii. Influence du temps de réaction

Nous avons d'abord tenté d'obtenir une conversion totale en augmentant le temps de réaction (***Tableau 16***, entrées 2-3 *vs* entrée 1), sans observer de changement significatif.

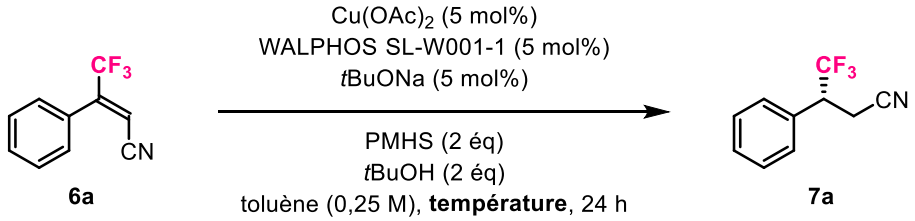


Entrée	Temps de réaction (h)	Conversion (%)	ee (%)
1	24	92	96
2	38	93	n. d.
3	48	91	n. d.

Tableau 16. *Effet du temps de réaction*

iii. Influence de la température

Nous avons alors étudié le paramètre de la température (***Tableau 17***). Une légère augmentation de la température de -20 °C à -15 °C (entrée 2) permet d'obtenir une conversion de 100% tout en conservant l'ee de 96%. Après purification, le produit **7a** est obtenu avec un rendement de 82%.



Entrée	Température (°C)	Conversion (%)	ee (%)
1	-20	92	96
2	-15	100	96

Tableau 17. *Effet de la température*

iv. Conditions optimisées

Après cette rapide optimisation, les conditions de réduction-1,4 catalytique asymétrique des acrylonitriles β-trifluorométhylés sont les suivantes (***Schéma 47***) : nous utilisons 5 mol% de $Cu(OAc)_2$, de WALPHOS SL-W001-1 et de *t*BuONa, ainsi que 2 équivalents de PMHS et de *t*BuOH. La réaction s'effectue dans le toluène à -15 °C pendant 24 heures pour donner le produit désiré.

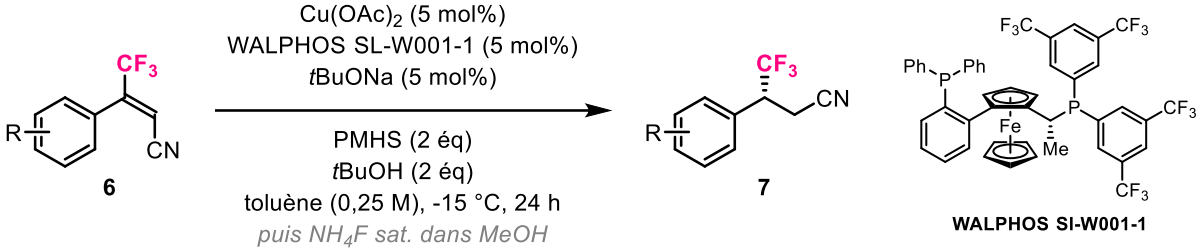


Schéma 47. *Conditions optimisées pour la réduction-1,4 d'acrylonitriles β-CF_3 au CuH*

Nous pouvons maintenant étudier le champ d'application de cette réaction.

c. Champ d'application de la réaction

La synthèse des produits de départ via une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons est décrite dans la partie expérimentale de ce manuscrit. L'étude du champ d'application (***Schéma 48***) montre d'excellents excès énantiomériques avec les groupements électrodonneurs en position para et méta sur le cycle aromatique (**7b**, **7c**, **7d**, **7e**) et des rendements modérés à bons. Ces rendements plus faibles s'expliquent par une purification du produit plus difficile, celui-ci et le ligand résiduel ayant la même polarité. Moyennant une température de réaction plus élevée (**7f**) ou un temps de réaction plus long (**7g**), les exemples halogénés sont obtenus avec de bons résultats. Enfin, le produit hétéroaromatique **7h** a été synthétisé avec un rendement modeste et un excès énantiomérique de 90%.

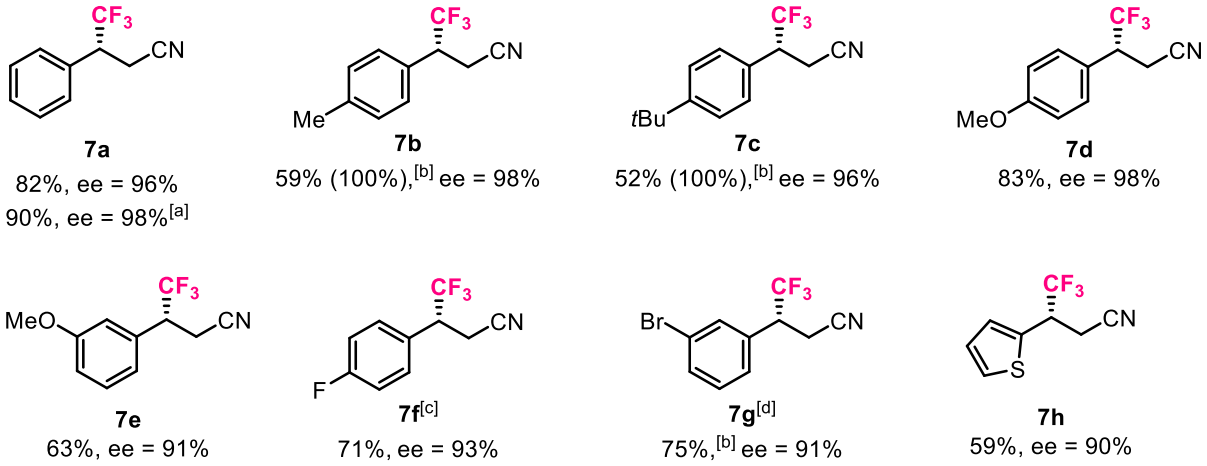


Schéma 48. *Etude du champ d'application – [a] échelle : 2 mmol, 50 h. [b] déterminé par RMN ^{19}F du brut. [c] 0 °C. [d] 0 °C, 64 h.*

La configuration absolue du produit **7a** a été déterminée par comparaison de son pouvoir rotatoire avec la littérature,[83] et a été déduite pour les autres composés. Enfin, il a été possible de synthétiser **7a** à une échelle de 2 mmols (400 mg) avec un rendement de 90% et un ee de 98%.

d. Post-fonctionnalisations des produits obtenus

Dans les exemples qui suivent (***Schéma 49***), nous montrons la possibilité de fonctionnaliser les produits formés sans en altérer l'excès énantiomérique.

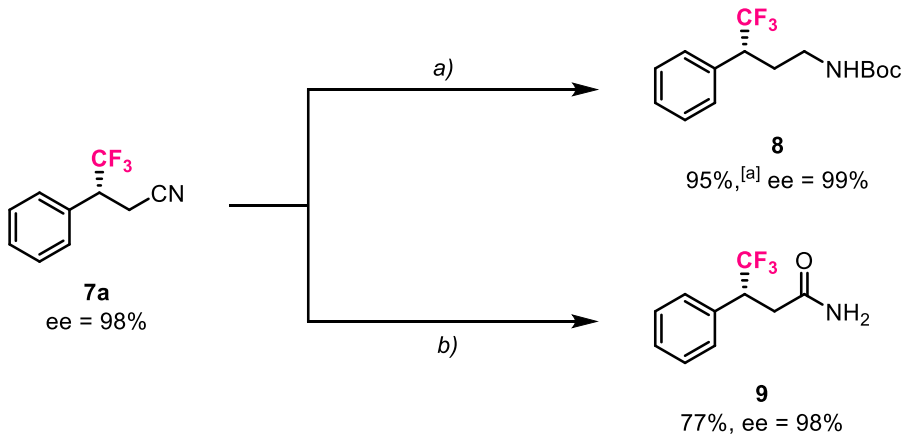


Schéma 49. *Post-fonctionnalisations à partir du nitrile β-CF_3 – a) i. $LiAlH_4$ (2 éq), THF, 0 °C à t.a., 2 h. ii. Boc_2O (3 éq), DMAP (10 mol%), Et_3N (3 éq), DCM, 35 °C, 12 h. b) $Cu(OAc)_2$ (2 mol%), NEt_2OH (3 éq), H_2O, 35 °C, 2 h. [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Le nitrile **7a** a été réduit en l'amine correspondante puis celle-ci fut directement protégée en carbamate **8** pour plus de facilité d'analyse en HPLC chirale. **7a** a également pu être transformé en amide **9**. Dans les deux cas, les rendements sont bons et l'excès énantiomérique reste intact.

5. Limites de la méthodologie

Avec cette méthodologie, il a été possible de réduire des substrats de type acrylates et acrylonitriles β-trifluorométhylés. Cependant, certains alcènes β-CF_3 n'ont pas pu être réduits dans nos conditions.

a. Acrylates β-trifluorométhylés

Les acrylates β-CF_3 que nous avons testés n'ont pas pu tous être réduits (***Schéma 50***). C'est notamment le cas des acrylates substitués en position *ortho* sur le cycle aromatique comme **1n** et **1o**, probablement à cause d'une gêne stérique ou encore d'une déconjugaison avec la partie acrylate. En effet, en version racémique, seulement 12% de **1n** ont été convertis et **1o** n'a pas du tout réagit. Le thiophène **1p** a été formé avec un ratio diastéréoisomérique (*E*:*Z*) = 96:4 sans séparation possible et a été réduit en présence de JOSIPHOS SL-J007-1 avec 100% de conversion et un excès énantiomérique modeste de 78%. Cependant, le produit désiré est pollué par un sous-produit, probablement un alcène difluoré d'après l'analyse RMN ^{19}F. Nous avons voulu réduire l'acrylate de *tert*butyle **1q**, bien que celui-ci ait été obtenu avec un ratio diastéréoisomérique (*E*:*Z*) = 85:15 sans séparation possible. Malheureusement, la faible conversion en version racémique (42% en 72 heures) et le mélange de diastéréoisomères (qui diminuerait fortement l'ee de la réaction) nous a dissuadé de tester la réduction en version asymétrique. Enfin, Le dérivé aliphatique **1r** s'est révélé non-réactif, que ce soit avec le ligand JOSIPHOS SL-J007-1 ou le ligand WALPHOS SL-W001-1. Le système conjugué offert par le cycle aromatique est donc essentiel pour la réduction au CuH.

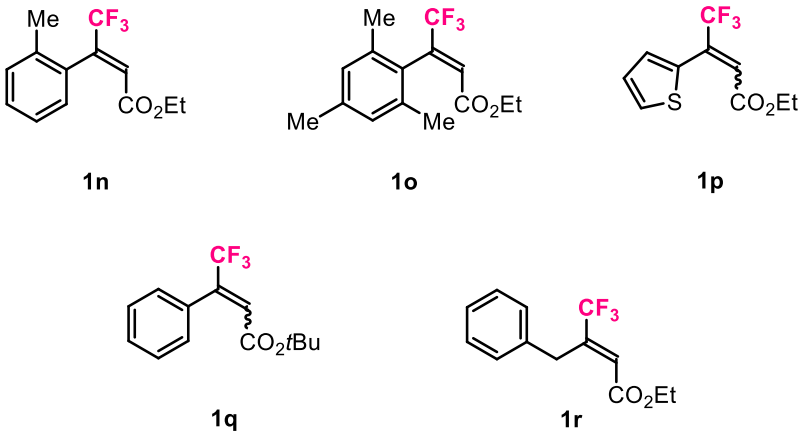


Schéma 50. *Acrylates β-CF_3 non ou peu réactifs*

b. Acrylonitrile β-CF_3

L'acrylonitrile β-CF_3 **6i** (***Schéma 51***) n'a donné qu'une conversion de 22% dans les conditions de réductions que nous avons développées, bien qu'elle ait été de 100% en version racémique. Peut-être que la réduction fonctionne ici beaucoup moins bien sur des substrats portant des groupements électroattracteurs, cependant nous n'avons pas testé d'autres substrats similaires pour nous en assurer.

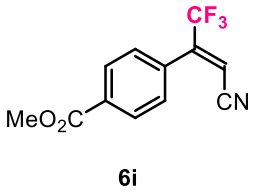
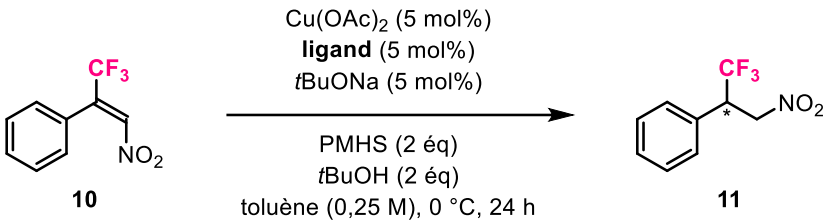


Schéma 51. *Acrylonitrile β-CF_3 peu réactif*

c. Groupement nitro sur l'oléfine

Nous avons ensuite testé des oléfines portant d'autres groupements électroattracteurs, à commencer par le groupement -NO_2. En présence des ligands déjà utilisés précédemment (***Tableau 18***, entrées 1 et 3), les conversions et excès énantiomériques sont très faibles. Nous avons alors testé un autre ligand de la famille JOSIPHOS (entrée 2) car une publication de Carreira en 2007 montre l'efficacité de ce

ligand pour réduire des β-nitrostyrènes en présence d'hydrure de cuivre.[64] Celui-ci s'avère cependant tout aussi peu efficace, tout comme le (*R*)-DM-BINAP (entrée 4).



Entrée	Ligand	Conversion (%)	ee (%)
1	JOSIPHOS SL-J007-1	15	47
2	JOSIPHOS SL-J001-1	7	41
3	WALPHOS SL-W001-1	23	50
4	(*R*)-DM-BINAP	27	1

Tableau 18. *Effet du ligand chiral*

Ces résultats étant inférieurs à ceux déjà décrits dans la littérature pour l'obtention de composés semblables à **11** par réduction organocatalytique énantiosélective,[84] nous n'avons pas poursuivi cette optimisation.

Par ailleurs, lors de ces essais, nous avons remarqué que le β-nitrostyrène α-CF_3 **10** qui n'est pas converti réagit avec le NH_4F du traitement de fin de réaction pour former le sous-produit **sp-11**. Nous avons vérifié ce résultat en mettant directement l'oléfine **10** en présence d'une solution saturée de NH_4F dans le méthanol (***Schéma 52***). De cette manière, **sp-11** est formé avec une conversion de 62%.

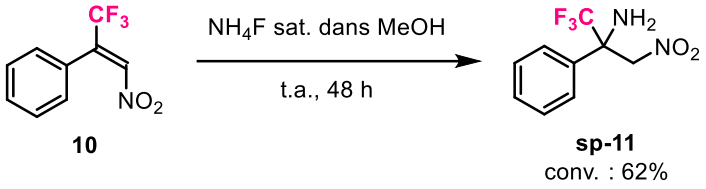
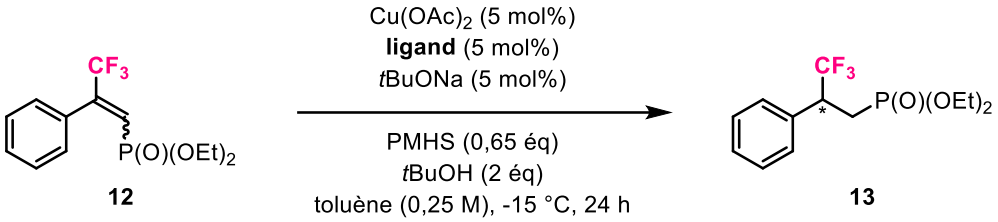


Schéma 52. *Réaction du β-nitrostyrène α-CF_3* ***10*** *avec NH_4F*

[84] a) E. Massolo, M. Benaglia, M. Orlandi, S. Rossi, G. Celentano, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3589-3595. b) E. Martinelli, A. C. Vicini, M. Mancinelli, A. Mazzanti, P. Zani, L. Bernardi, M. Fochi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 658-660.

d. Groupement phosphonate sur l'oléfine

Le substrat **12** a été obtenu en mélange de diastéréoisomères non-séparables (ratio (E:Z) = 65:35). Nous avons alors décidé de n'utiliser que 0,65 équivalent de PMHS afin de voir s'il est possible de ne réduire préférentiellement que l'oléfine de configuration (*E*) et procéder ainsi à un dédoublement cinétique des isomères *E* et *Z*. Malheureusement, aucune conversion n'est observée en présence de JOSIPHOS SL-J007-1 et WALPHOS SL-W001-1 (***Tableau 19***, entrées 1-2). Un test avec un ligand de la famille SEGPHOS a donné une conversion médiocre de 8% (entrée 3).



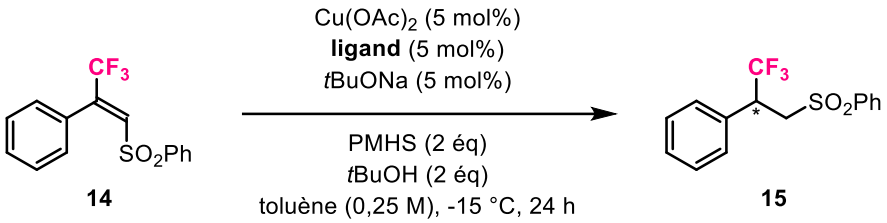
Entrée	Ligand	Conversion (%)
1	JOSIPHOS SL-J007-1	0
2	WALPHOS SL-W001-1	0
3	(*S*)-DM-SEGPHOS	8

Tableau 19. *Effet du ligand chiral*

Au vu de la faible réactivité et du mélange de diastéréoisomères du substrat **12**, les essais n'ont pas été poursuivis.

e. Groupement sulfone sur l'oléfine

Enfin, l'oléfine **14** portant un groupement -SO_2Ph n'a pas pu, dans nos conditions, former le produit désiré **15** (***Tableau 20***, entrées 1 et 3). En effet, un autre produit est formé lors de cette réduction, mais les analyses RMN et GC-MS ne nous ont pas permis de déterminer sa structure, d'autant plus qu'il reste en mélange avec le produit de départ. L'utilisation du diastéréoisomère (*Z*) de **14** donne le même résultat qu'avec l'isomère (*E*) (entrées 1-2). Enfin, le ligand (*R*)-DM-BINAP entraine aussi la formation du sous-produit avec une conversion de 47% (entrée 4), alors qu'en version racémique, le ligand rac-BINAP donnait le produit désiré avec une conversion de 50%.



Entrée	Ligand	Conversion (%)
1	JOSIPHOS SL-J007-1	39 (en sous-produit)
2[a]	JOSIPHOS SL-J007-1	38 (en sous-produit)
3	WALPHOS SL-W001-1	4 (en sous-produit)
4	(*R*)-DM-BINAP	47 (en sous-produit)

Tableau 20. *Effet du ligand chiral – [a] à partir de (Z)-**14**.*

Pensant que ce sous-produit pouvait être issu du traitement de fin de réaction, nous avons directement mis **14** en présence d'une solution saturée de NH_4F dans le méthanol, sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Cependant, aucune réactivité n'est observée.

Nous avons donc montré que certains alcènes β-CF_3 ne pouvaient être réduits dans nos conditions, en particulier des substrats encombrés ou des composés portant des groupements électroattracteurs autres que -CO_2Et et -CN sur l'oléfine. La solution se trouve probablement dans le choix d'un autre ligand chiral.

6. Etudes mécanistiques

Dans cette partie, nous mettons en avant les études mécanistiques que nous avons menées afin de mieux comprendre et de proposer un mécanisme plausible pour cette réduction.

a. Comparaison avec le ligand chiral énantiomère de JOSIPHOS SL-J007-1

Nous avons tout d'abord comparé la réduction du cinnamate d'éthyle β-CF_3 **(*E*)-1a** en présence du ligand JOSIPHOS SL-J007-1 ou de son énantiomère JOSIPHOS SL-J007-2 (***Schéma 53***). Comme nous le supposions, la réaction avec JOSIPHOS SL-J007-2 permet la formation de l'énantiomère opposé **(*R*)-2a**, avec un rendement et un excès énantiomérique similaires.

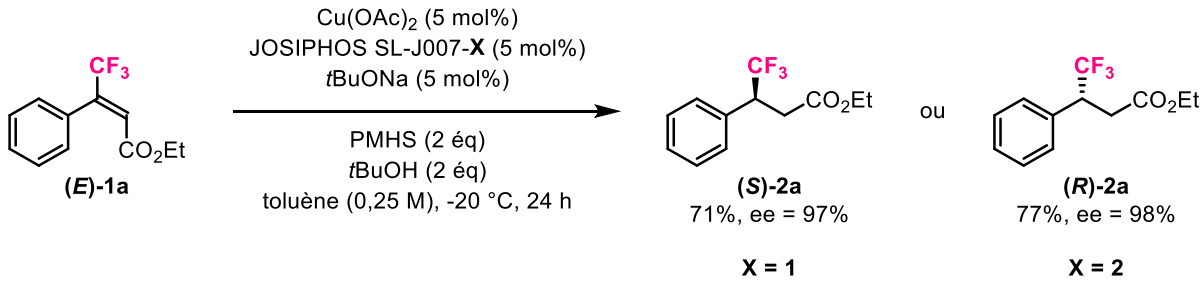
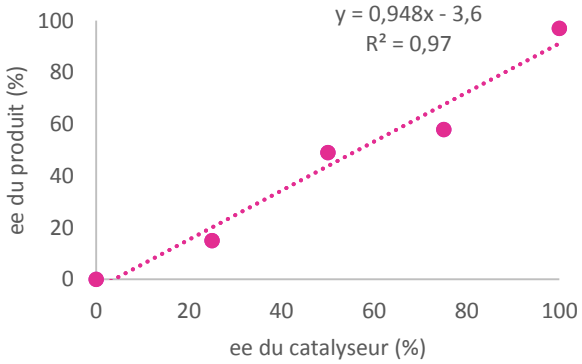


Schéma 53. *Comparaison de JOSIPHOS SL-J007-1 avec son énantiomère JOSIPHOS SL-J007-2*

b. Effet linéaire du catalyseur

Par la suite, nous avons effectué la réduction de **1a** avec des catalyseurs présentant des excès énantiomériques différents afin de déterminer s'il existe un effet linéaire ou non du catalyseur (***Graphe 1***). Nous avons observé une dépendance linéaire entre l'excès énantiomérique du produit et celui du catalyseur comme nous pouvons le voir sur le graphique, ce qui suggère la participation du catalyseur sous une forme monomérique.[85]



ee du cat. (%)	ee du produit (%)
100	97
75	58
50	49
25	15
0	0

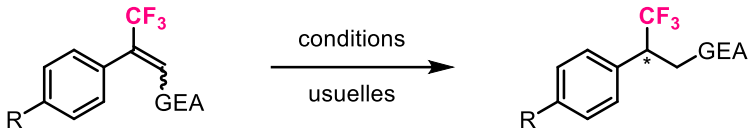
Graphe 1. *Effet linéaire*

c. Influence de la géométrie du substrat de départ

Ici, nous nous intéressons à l'influence de la géométrie du substrat de départ sur le produit obtenu et son excès énantiomérique (***Tableau 21***). Que ce soit avec l'ester ou le nitrile (**1j**, **1k** ou **6b**), nous remarquons que le produit formé à partir de l'oléfine (*Z*) est l'énantiomère opposé à celui formé avec l'oléfine (*E*) (entrée 1 *vs* 4, entrée 2 *vs* 5, entrée 3 *vs* 6) avec des rendements globalement similaires.

[85] T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456-494.

Les excès énantiomériques sont inférieurs de 14% en moyenne lorsque l'alcène de configuration (*Z*) est utilisé. Tous ces résultats montrent sans appel que la stéréochimie du produit dépend de la géométrie du substrat de départ.



Entrée	Oléfine	GEA	R	Rendement (%)	ee (%)	Produit
1	**(*E*)-1j**	CO_2Et	F	77	97	**(*S*)-2j**
2	**(*E*)-1k**	CO_2Et	Br	64	97	**(*S*)-2k**
3	**(*E*)-6b**	CN	Me	59	98	**(*R*)-4b**
4	**(*Z*)-1j**	CO_2Et	F	66	83	**(*R*)-2j**
5	**(*Z*)-1k**	CO_2Et	Br	75	84	**(*R*)-2k**
6	**(*Z*)-6b**	CN	Me	91	84	**(*S*)-4b**
7[a]	**(*Z*)-1k**	CO_2Et	Br	87	58	**(*R*)-2k**

Tableau 21. *Effet de la géométrie du substrat de départ – [a] avec JOSIPHOS SL-J007-2.*

Etant donné que le remplacement de JOSIPHOS SL-J007-1 par son énantiomère donne le produit de configuration opposée, et que le remplacement du substrat de départ par son diastéréoisomère donne également le produit de configuration opposée, nous pensions que la réduction du composé **(*Z*)-1k** en présence de JOSIPHOS SL-J007-2 formerait le produit de configuration (*S*) (entrée 7 *vs* entrée 5). Cependant, un résultat inattendu a été observé, puisque l'énantiomère majoritaire formé est de configuration (*R*) et que l'excès énantiomérique chute drastiquement à 58% (plusieurs essais ont été effectués afin d'exclure toute erreur de manipulation). Cette observation reste sans explication pour le moment. En effet, des calculs de DFT ont été entrepris par des théoriciens en vue d'élucider quel est l'état de transition de la réduction des acrylates et acrylonitriles β-CF_3 et donc d'expliquer la stéréochimie obtenue. Malheureusement, des problèmes de convergence à cause de la taille imposante des ligands et l'intervention d'interactions hyper fines ont fait que les calculs n'ont pas pu aboutir à une conclusion probante.

d. Réaction avec du *tert*butanol deutéré

Dans ce paragraphe, nous étudions la réaction effectuée en présence de *t*BuOD (deux équivalents) au lieu de *t*BuOH. Le produit **[D]-2a** a été obtenu avec un rendement de 71% et un excès énantiomérique

de 99%. Nous pouvons voir d'après les intégrations en RMN ^{1}H que la position β n'a pas été deutérée, et que la position α a été deutérée à 75% pour l'une et à 10% pour l'autre (***Schéma 54***). Ceci montre d'une part que l'hydrure de l'espèce L*CuH provient du silane tandis que le proton impliqué dans l'étape de reprotonation de l'énolate de cuivre intermédiaire provient du *t*BuOH. D'autre part, la deutération en position α nous révèle que la reprotonation est globalement diastéréosélective.

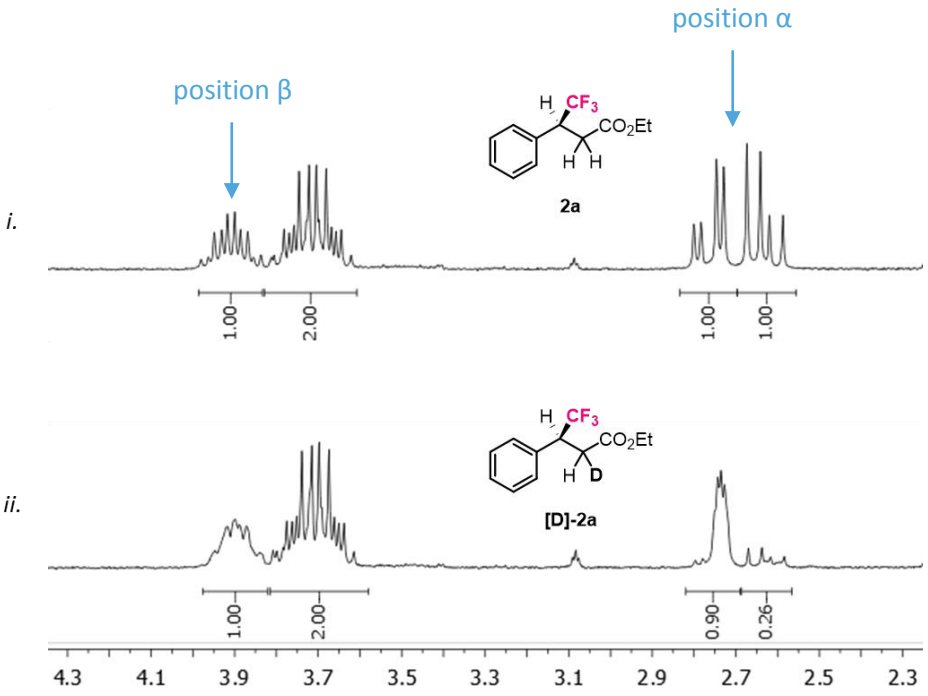


Schéma 54. *i) Réaction avec tBuOH. ii) Réaction avec tBuOD.*

e. Mécanisme

Ces derniers résultats nous confortent dans le mécanisme proposé, en accord avec la littérature (***Schéma 55***). Après la formation du complexe chiral L*CuH **A** grâce au pré-catalyseur $Cu(OAc)_2$, au PMHS et au ligand chiral L*, une addition-1,4 d'hydrure s'opère sur l'accepteur de Michael **1** ou **6** et forme l'énolate de cuivre **B** ou l'anion nitrile **C**. Ces intermédiaires sont ensuite protonés avec le *t*BuOH pour former les produits réduits **2** et **7**. L'alcoolate de cuivre **D** ainsi formé permet, en présence de PMHS, la régénération du catalyseur **A**.

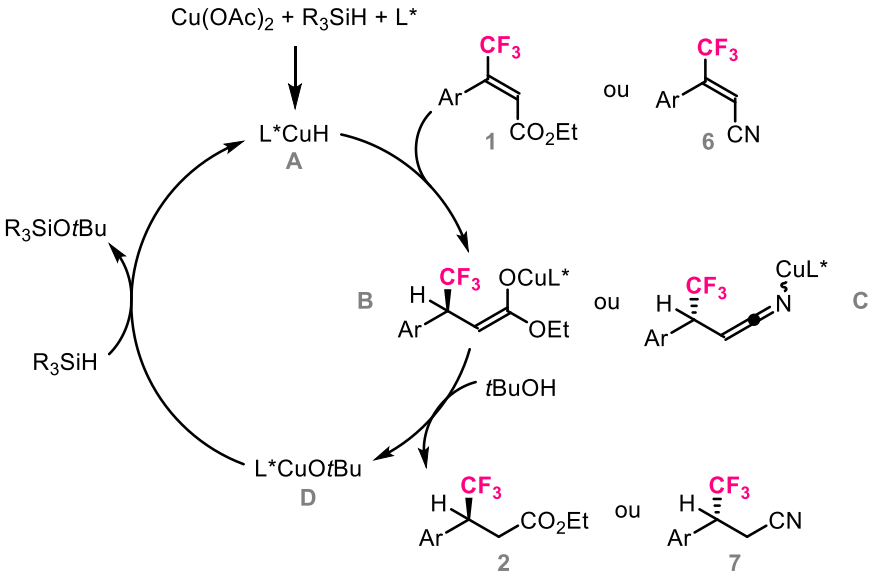


Schéma 55. *Mécanisme proposé*

f. Comparaison des groupements -CF_3 et -Me pour cette réduction

Enfin, nous avons remplacé le groupement trifluorométhyle sur le cinnamate d'éthyle par un groupement méthyle afin d'évaluer l'importance ou non du groupement -CF_3 sur la méthodologie développée. Nous avons donc soumis le cinnamate d'éthyle β-Me (*E*) **1s** à nos conditions de réduction (***Schéma 56***). La réaction se produit et le produit **2s** est obtenu avec un rendement de 72% et un excès énantiomérique de 82%. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec les composés portant un groupement -CF_3 (***Tableau 21***, entrées 4-6). Ainsi, bien que ce type de catalyse soit très substrat/ligand dépendant, il semblerait que notre méthodologie soit un peu plus générale et puisse être appliquée à la réduction d'autres composés, comme par exemple des dérivés de **1s**.

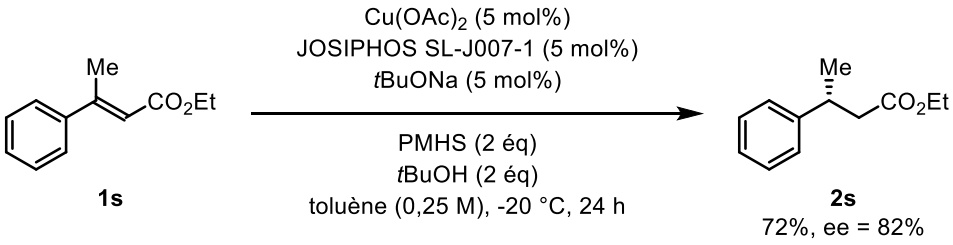


Schéma 56. *Réduction-1,4 du cinnamate d'éthyle β-Me (E) dans nos conditions*

Ainsi, nous avons jusqu'à présent développé une méthodologie pour la réduction-1,4 catalytique asymétrique d'acrylates et d'acrylonitriles β-CF_3 via l'utilisation d'un hydrure de cuivre chiral formé *in-situ*. Nous allons, dans la partie suivante, tenter de complexifier cette réaction en remplaçant le *t*BuOH par une autre source électrophile, afin de créer un second centre stéréogène adjacent au premier sur le produit. En effet, la bonne diastéréosélectivité de la protonation de l'énolate de cuivre nous encourage dans cette voie.

7. Réduction d'acrylates β-CF_3 à l'hydrure de cuivre en présence d'une source électrophile

a. Objectif

L'objectif ici est d'effectuer une réduction-1,4 catalytique asymétrique en tandem avec une addition électrophile (***Schéma 57***). Pour cela, le *t*BuOH est remplacé par une autre source électrophile E^+. Ainsi, le produit formé **t-2** possède deux centres stéréogènes adjacents.

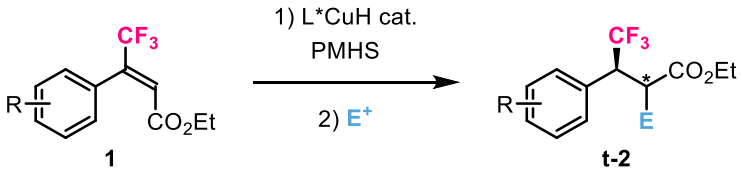


Schéma 57. *Réduction-1,4 catalytique asymétrique en tandem avec une addition électrophile*

Afin de mieux comprendre cette transformation, le nouveau mécanisme envisagé est décrit sur le ***Schéma 58*** avec les flèches bleues : après la formation de l'hydrure de cuivre **A** et l'addition-1,4 sur l'accepteur de Michael **1** l'énolate de cuivre **B** est formé. Ensuite, en l'absence de *t*BuOH, **B** réagit avec le silane pour former l'acétal de cétène silylé **D** et régénérer l'hydrure de cuivre chiral **A**. Enfin, l'ajout d'une source électrophile E^+ dans le milieu permet son addition sur l'intermédiaire **D**. Cette étape devrait être diastéréosélective puisque nous avons vu lors des études mécanistiques précédentes que la protonation avec le *t*BuOD était globalement diastéréosélective. Ainsi, un diastéréoisomère devrait être majoritairement formé par rapport à l'autre, et le produit final **t-2** possèderait donc deux centres stéréogènes adjacents contrôlés. Cette séquence aboutirait donc à la synthèse d'autres synthons trifluorométhylés originaux énantioenrichis.

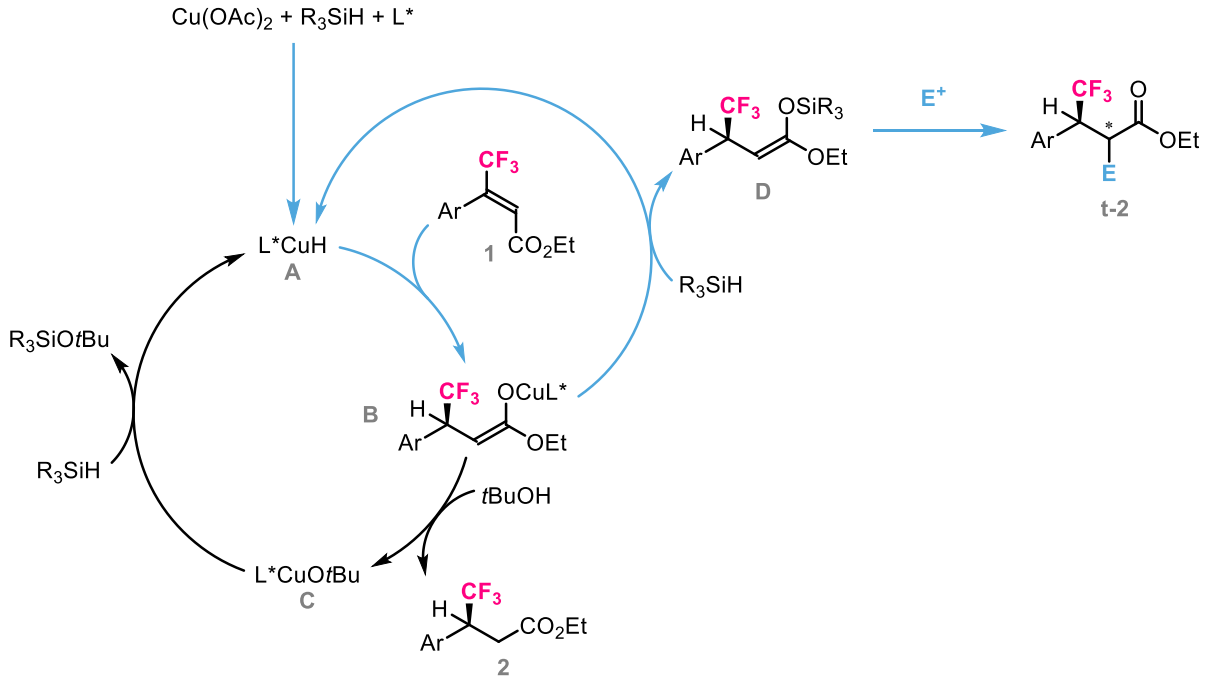


Schéma 58. *Mécanisme envisagé*

b. Etat de l'art

L'état de l'art correspondant à la formation de dérivés carbonylés β-trifluorométhylés portant deux centres stéréogènes adjacents par des approches catalytiques énantiosélectives diastéréosélectives ne recense qu'une seule voie : l'hydrogénation asymétrique d'alcènes tétrasubstitués (***Schéma 59***). En effet, d'une part Benhaim reporte en 2010 l'hydrogénation asymétrique d'acrylates β-CF_3 tétrasubstitués en présence d'un catalyseur chiral au rhodium pour la formation de précurseurs d'aminoacides β-CF_3.[86] D'autre part, Andersson présente en 2019 l'hydrogénation asymétrique catalysée à l'iridium d'acrylates β-CF_3 tétrasubstitués sous une forte pression de dihydrogène.[87] Dans les deux cas, les produits désirés sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques et un seul diastéréoisomère est observé.

[86] C. Benhaim, L. Bouchard, G. Pelletier, J. Sellstedt, L., S. Daigneault, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2008-2011.
[87] a) S. Kerdphon, S. Ponra, J. Yang, H. Wu, L. Eriksson, P. G. Andersson, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6169-6176. Pour un exemple isolé, voir : b) S. Ponra, W. Rabten, J. Yang, H. Wu, S. Kerdphon, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13878-13883.

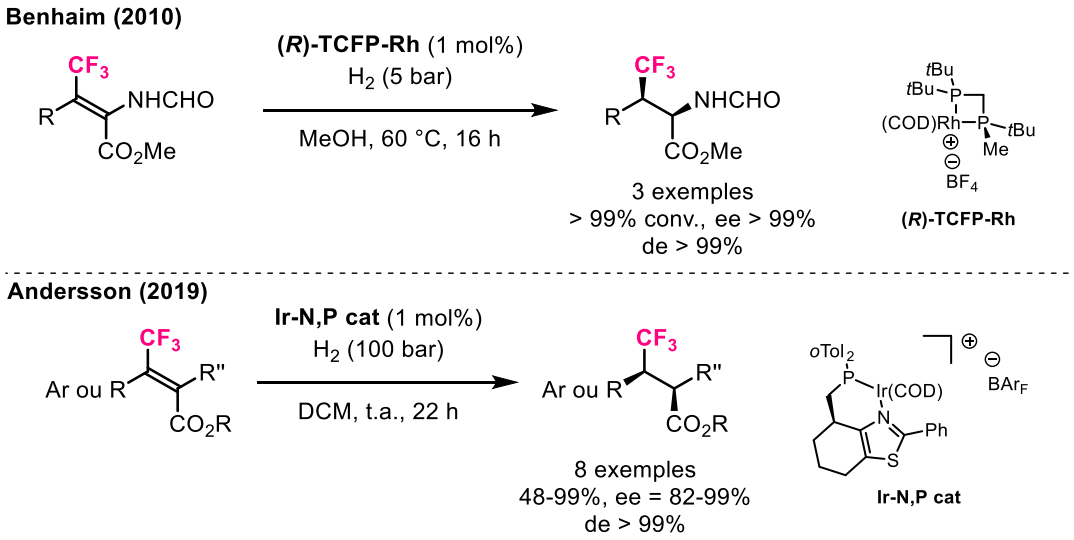


Schéma 59. *Etat de l'art pour la synthèse catalytique stéréosélective de dérivés carbonylés β-CF_3 portant deux centres stéréogènes adjacents*

Cependant, ces méthodes nécessitent la synthèse d'oléfines tétrasubstituées ainsi que l'utilisation d'une forte pression de dihydrogène et de métaux onéreux que sont le rhodium et l'iridium. Dans notre cas, le cuivre est peu coûteux, les conditions sont beaucoup plus douces et l'utilisation de différentes sources électrophiles permettrait l'obtention d'une plus vaste palette de synthons β-trifluorométhylés.

c. Optimisation de la réaction

Pour l'optimisation de la réduction-1,4 en tandem avec l'addition électrophile, nous avons utilisé le cinnamate d'éthyle (*E*) β-CF_3 **1a** en tant que substrat modèle, et nous avons effectué nos tests en version racémique, le but premier étant de réussir à effectuer l'addition électrophile. Un premier essai a été réalisé (***Schéma 60***) en reprenant les conditions développées précédemment, à savoir l'utilisation de 10 mol% de $Cu(OAc)_2$, rac-BINAP, *t*BuONa et six équivalents de PMHS dans le toluène à température ambiante pendant 24 heures. Nous avons ensuite ajouté dans le milieu huit équivalents de NBS en tant que source électrophile. Malheureusement, après 48 h d'agitation, le seul produit formé est **2a** avec 100% de conversion. Aucune trace de **t-2a** n'est observée. Nous avons soumis l'acrylonitrile β-CF_3 **6a** à ces mêmes conditions, mais là encore nous n'observons que la formation de **7a**. Nous avons alors étudié les différents paramètres de la réaction un à un afin de former **t-2a** à partir de **1a**.

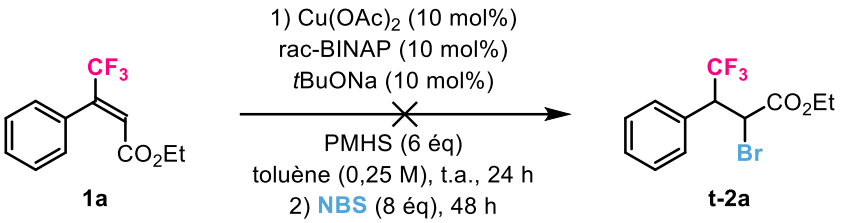
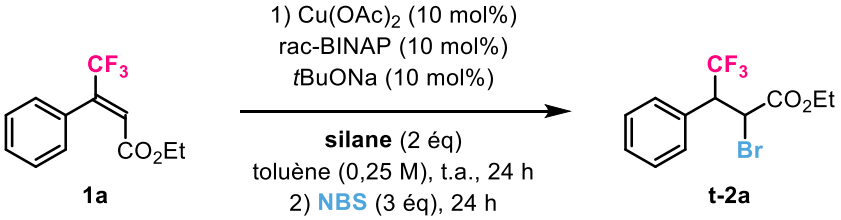


Schéma 60. *Test préliminaire*

i. Influence du silane

Nous avons tout d'abord étudié l'effet de la nature du silane sur la réactivité, tout en sachant qu'un changement de silane peut potentiellement affecter l'étape de réduction-1,4 et son excès énantiomérique. Plusieurs silanes ont été testés (***Tableau 22***) : en présence de Et_3SiH (entrée 3) aucune réactivité n'est observée tandis que seul **2a** est formé en présence de PMHS, $PhMe_2SiH$ et Ph_2MeSiH (entrées 1, 4-5). Avec $(EtO)_3SiH$ (entrée 2), la conversion est de 88% dont 30% correspondent à la formation de **t-2a**.



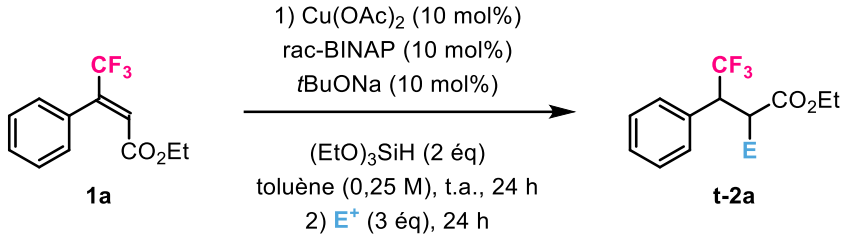
Entrée	Silane	Conversion (%)	Ratio (2a:t-2a)
1[a]	PMHS	100	100:0
2	$(EtO)_3SiH$	88	58:30
3	Et_3SiH	0	-
4	$PhMe_2SiH$	34	34:0
5	Ph_2MeSiH	49	49:0

Tableau 22. *Effet du silane – [a] PMHS (6 éq), NBS (8 éq).*

N'ayant pas de meilleur résultat, nous conserverons $(EtO)_3SiH$ pour la suite de l'optimisation, en sachant qu'avec ce silane l'excès énantiomérique du produit **2a** diminuait de 3% (***Tableau 13***, entrée 3).

ii. Influence de la source électrophile

Nous avons alors testé différentes sources d'électrophiles (***Tableau 23***), en commençant par des sources de Br^+ (entrées 1-5) : la conversion est quasi-totale dans tous les cas, mais nous ne formons au maximum que 30% de **t-2**, avec le NBS et le *N*-bromophthalimide. Le dibrome et le dibromantine offrent également une faible formation de **t-2**, tandis que le tribromure de pyridinium ne semble pas réactif pour cette transformation. D'autres sources d'halogènes électrophiles ont été testées, comme le NCS et le diiode (entrées 6-7), sans grand succès. Enfin, l'ajout de triéthylamine dans le milieu (entrées 9-10) diminue légèrement la conversion et empêche la formation de **t-2a**.



Entrée	Source électrophile	Conversion (%)	Ratio (2a:t-2a)
1	NBS	88	58:30
2[a]	Br_2	83	55:24
3	dibromantine	92	66:26
4	tribromure de pyridinium	100	100:0
5[b]	*N*-bromophthalimide	100	70:30
6[b]	NCS	49	49:0
7[b]	I_2	86	68:18
8[a],[c]	*m*CPBA	76	57:19
9[d]	NBS + Et_3N	70	70:0
10[d]	Br_2 + Et_3N	68	64:4

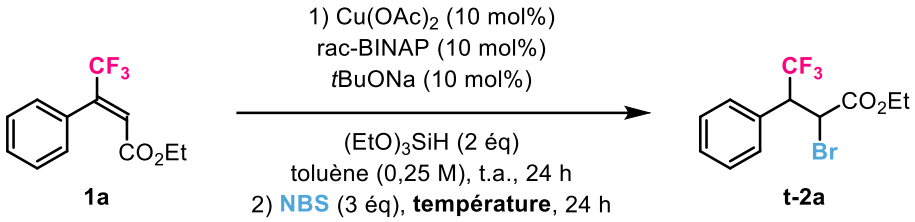
Tableau 23. *Effet de la source électrophile – [a] 36 h. [b] 48 h. [c] mCPBA (3,6 éq). [d] Et_3N (3,45 éq).*

En utilisant du *m*CPBA (entrée 8) nous avons tenté d'effectuer une réaction de type oxydation de Rubottom,[88] qui a permis la formation du produit désiré à hauteur de 19% (ici, E = OH). Nous gardons le NBS pour la suite de l'optimisation.

[88] a) G. M. Rubottom, M. A. Vazquez, D. R. Pelegrina, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *49-50*, 4319-4322. b) G. M. Rubottom, J. M. Gruber, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *47*, 4603-4606.

iii. Influence de la température

Nous pouvons voir d'après le ***Tableau 24*** qu'une augmentation de la température n'a pas d'effet sur la conversion ni sur la proportion des deux produits obtenus.

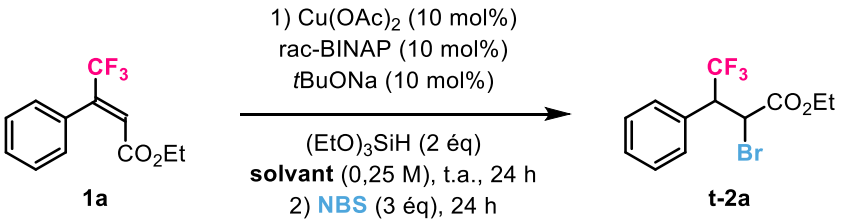


Entrée	Température (°C)	Conversion (%)	Ratio (2a:t-2a)
1	t.a.	88	58:30
2	45	86	57:29

Tableau 24. *Effet de la température*

iv. Influence du solvant

En effectuant la réaction dans la THF (***Tableau 25***, entrée 2), la conversion est totale, mais seul le produit **2a** est formé. Là aussi, un changement de solvant peut affecter la réduction-1,4 et son énantioenrichissement. Nous conservons donc le toluène.



Entrée	Solvant	Conversion (%)	Ratio (2a:t-2a)
1	Toluène	88	58:30
2	THF	100	100:0

Tableau 25. *Effet du solvant*

v. Additions successives ou en « one-pot » ?

Enfin, au lieu d'ajouter la source électrophile après 24 heures de réaction, nous l'avons mise dans le milieu au lancement de l'expérience en même temps que le substrat **1a**, ce qui a eu pour conséquence une absence quasi totale de réactivité (***Schéma 61***). Ceci probablement parce que le NBS dégrade l'hydrure de cuivre en oxydant ce dernier.

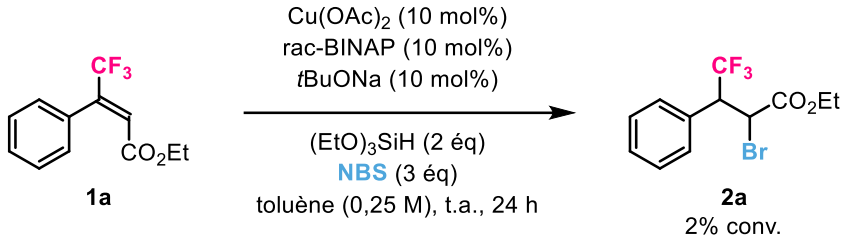


Schéma 61. *Réaction en "one-pot"*

d. Conclusion

Le but ici était d'effectuer une réduction-1,4 catalytique asymétrique en tandem suivie d'une addition d'un électrophile à partir des conditions développées précédemment pour la réduction-1,4 des acrylates et des acrylonitriles β-CF_3. Pour cela, le *t*BuOH devait être remplacé par une autre source électrophile, et le produit formé aurait porté deux centres stéréogènes adjacents, tout en sachant que l'étape d'addition électrophile serait diastéréosélective. A ce stade, les meilleures conditions trouvées pour ce projet sont décrites sur le ***Schéma 62***, avec notamment l'utilisation du $(EtO)_3SiH$ comme silane et du NBS comme source électrophile, permettant la formation de 30% de produit désiré. Nous n'avons cependant pas poursuivi ce projet.

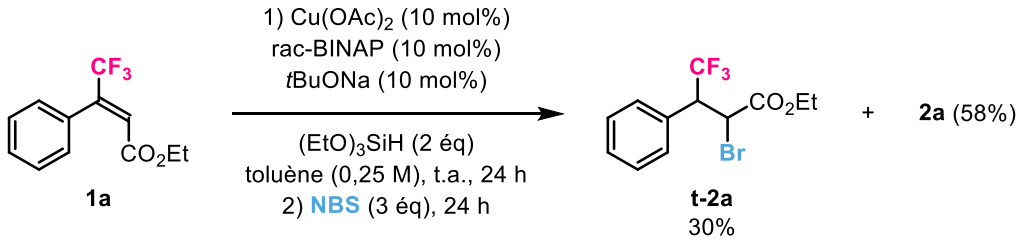


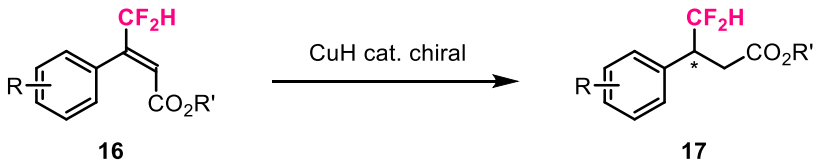
Schéma 62. *Meilleures conditions développées jusqu'à présent*

Néanmoins quelques pistes d'approfondissement peuvent être envisagées, comme utiliser un large excès de la source électrophile ou tester d'autres silanes, puisque ce paramètre semble très important

pour la formation de **t-2a**. Nous pouvons par exemple tester le $PhSiH_3$, le TMDS ou le $(EtO)_2MeSiH$, qui sont des sources d'hydrures déjà utilisées dans les réactions-1,4 en tandem (*cf. partie II.2.b.ix.*). Enfin, une réaction en utilisant D_2O comme source électrophile permettrait de déterminer si la faible conversion en **t-2a** est due à un manque de réactivité ou à un manque de stabilité de l'acétal de cétène silylé intermédiaire.

8. Extension à la réduction d'acrylates β-CF_2H : résultats préliminaires

Après la fructueuse réduction-1,4 catalytique asymétrique des acrylates et acrylonitriles β-trifluorométhylés via l'utilisation d'hydrures de cuivre chiraux, nous envisageons cette fois-ci de réduire par la même méthode des acrylates β-CF_2H (***Schéma 63***). En effet, le groupement -CF_2H connaît depuis quelques années un fort engouement pour la synthèse de composés bioactifs, de par sa capacité notamment à moduler la lipophilie, la polarité et la préférence conformationnelle des molécules sur lesquelles il est introduit.[89] De plus, il s'avère être un donneur de liaison hydrogène,[90] ce qui lui permet d'être considéré comme un bioisostère des fonctions hydroxyle et thiol.[8b]



16 **17**

Schéma 63. *Réduction-1,4 catalytique asymétrique d'acrylates β-CF_2H au CuH*

En outre, à ce jour un seul exemple de réduction catalytique asymétrique d'un dérivé carbonylé β-CF_2H est décrit dans la littérature par Ding (***Schéma 64***),[77] et peu de méthodes sont disponibles à ce jour pour la formation de centres stéréogènes C–CF_2H.[91]

[89] Y. Zafrani, S. Saphier, E. Gershonov, *Future Med. Chem.* **2020**, *12*, 361-365.
[90] a) Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, E. Gershonov, S. Saphier, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797-804. b) C. D. Sessler, M. Rahm, S. Becker, J. M. Goldberg, F. Wang, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9325-9332.
[91] Liste non-exhaustive des méthodes décrites : a) J. M. Cabrera, J. Tauber, W. Zhang, M. Xiang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9392-9395. b) Y. Endo, K. Ishii, K. Mikami, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4099-4103. c) W.-S. Huang, M.-L. Delcourt, X. Pannecoucke, A. B. Charette, T. Poisson, P. Jubault, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7509-7513.

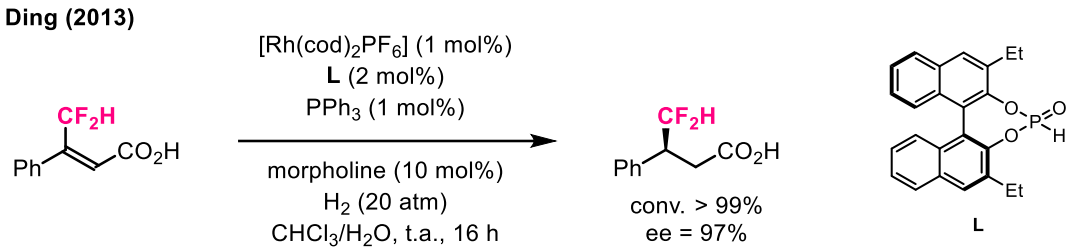
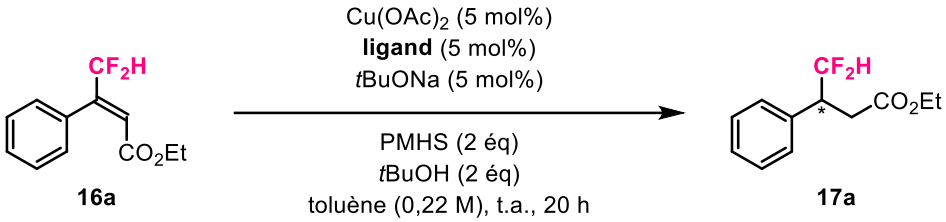


Schéma 64. *Etat de l'art pour la réduction catalytique asymétrique de dérivés carbonylés β-CF_2H*

Nous avons donc commencé l'étude de la réduction-1,4 catalytique asymétrique au CuH des acrylates β-CF_2H, en effectuant l'optimisation sur le cinnamate d'éthyle (*E*) β-CF_2H **16a**. Nous avons tout d'abord cherché le meilleur ligand pour cette transformation (***Tableau 26***), en commençant par le (*R*)-DM-BINAP (entrée 1), qui n'a donné qu'un rendement modeste pour un excès énantiomérique très faible. Des ligands des familles SEGPHOS et DUPHOS ont été testés (entrées 2-3), mais les rendements se sont avérés moyen ou nul. Avec le ligand (*R*)-MeO-BIPHEP (entrée 4) le meilleur rendement est obtenu, mais l'ee n'est que de 8%. Nous avons ensuite testé des ligands de la famille JOSIPHOS (entrées 5-9) : les rendements sont compris entre 55 et 78% et l'excès énantiomérique grimpe jusqu'à 83% avec les ligands JOSIPHOS SL-J005-1 et JOSIPHOS SL-J007-1. Enfin, deux ligands de la famille WALPHOS (entrées 10-11) montrent aussi de très bons ee avec en plus de très bons rendements.

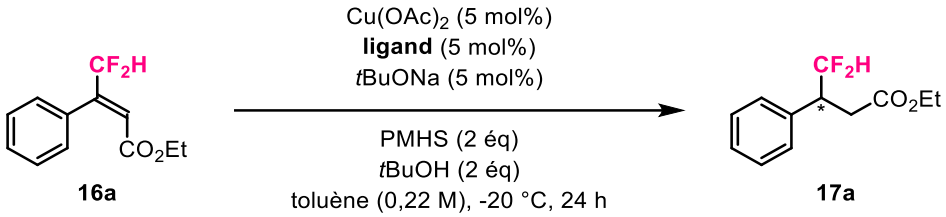


Entrée	Ligand	Rendement (%)	ee (%)
1	(*R*)-DM-BINAP	60	21
2	(*S*)-DM-SEGPHOS	56	n. d.
3	(*R*,*R*)-Me-DUPHOS	0	n. d.
4	(*R*)-MeO-BIPHEP	92	8
5	JOSIPHOS SL-J001-1	67	11
6	JOSIPHOS SL-J005-1	78[a]	83
7	JOSIPHOS SL-J007-1	60[a]	83
8	JOSIPHOS SL-J008-1	69	44

9	JOSIPHOS SL-J404-1	55	56
10	WALPHOS SL-W001-1	85	85
11	WALPHOS SL-W005-1	80	88

Tableau 26. *Effet du ligand chiral – [a] produit pollué par des traces de ligands.*

Par la suite, nous avons abaissé la température à -20 °C afin d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction. Les résultats obtenus sont reportés dans le ***Tableau 27*** : l'ee augmente peu avec le ligand JOSIPHOS SL-J007-1 (entrée 1), mais l'augmentation de l'excès énantiomérique est non-négligeable avec les ligands de la famille WALPHOS (entrées 2-3), avec notamment 99,5% d'excès énantiomérique en présence de WALPHOS SL-W001-1. Les rendements sont relativement similaires.



Entrée	Ligand	Rendement (%)	ee (%)
1	JOSIPHOS SL-J007-1	69[a]	88
2	WALPHOS SL-W001-1	74	99,5
3	WALPHOS SL-W005-1	79	97

Tableau 27. *Réduction-1,4 de* ***16a*** *effectuée à -20 °C – [a] produit pollué par des traces de ligand.*

Après cette courte optimisation, nous avons en main les conditions de réduction des acrylates β-CF_2H (***Schéma 65***) : 5 mol% de $Cu(OAc)_2$, de *t*BuONa et du ligand WALPHOS SL-W001-1, ainsi que deux équivalents de PMHS et de *t*BuOH. La réaction est effectuée dans le toluène à -20 °C pendant 24 heures pour fournir le produit **17a** avec un rendement de 74% et un excès énantiomérique quasi parfait de 99,5%. Le champ d'application de cette réaction pourra ensuite être étudié, et il pourra être envisagé d'étendre cette réduction aux acrylonitriles β-CF_2H ainsi qu'à des oléfines β-CF_2H portant d'autres groupements électroattracteurs, comme par exemple un groupement nitro, sulfone ou phosphonate.

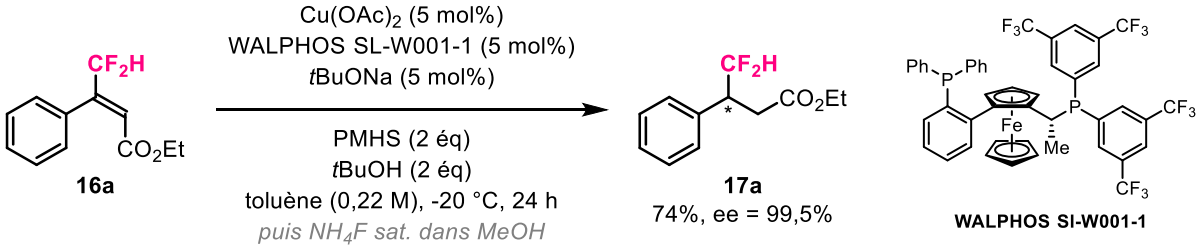


Schéma 65. *Conditions optimisées pour la réduction-1,4 des acrylates β-CF_2H au CuH*

9. Conclusion et perspectives

Au cours de ce projet, nous nous sommes intéressés à la formation d'esters et de nitriles β-trifluorométhylés par une approche catalytique énantiosélective (***Schéma 66***). Nous avons réduit des acrylates et des acrylonitriles β-CF_3 en formant *in-situ* un hydrure de cuivre chiral. L'intérêt de la méthode réside non seulement dans son efficacité mais aussi dans l'utilisation d'un sel de cuivre peu onéreux et d'un agent de réduction « vert », le PMHS, ainsi que dans sa grande tolérance fonctionnelle. De cette manière, 21 produits ont été obtenus avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques, et nous avons pu augmenter l'échelle de la réaction tout en gardant d'excellents résultats. Une analyse cristallographique aux rayons X d'un des produits sous forme de monocristal a permis d'établir et de déduire la configuration absolue du centre stéréogène des esters β-CF_3. Des post-fonctionnalisations des composés obtenus ont été effectuées sans altération de l'excès énantiomérique, et les limites de la réduction ont été étudiées. Des études mécanistiques ont par la suite été entreprises en vue de valider le mécanisme de la réaction. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication.[92] Enfin, il est important de souligner qu'il s'agit ici de la première méthode générale d'accès à des dérivés nitriles β-trifluorométhylés énantioenrichis.

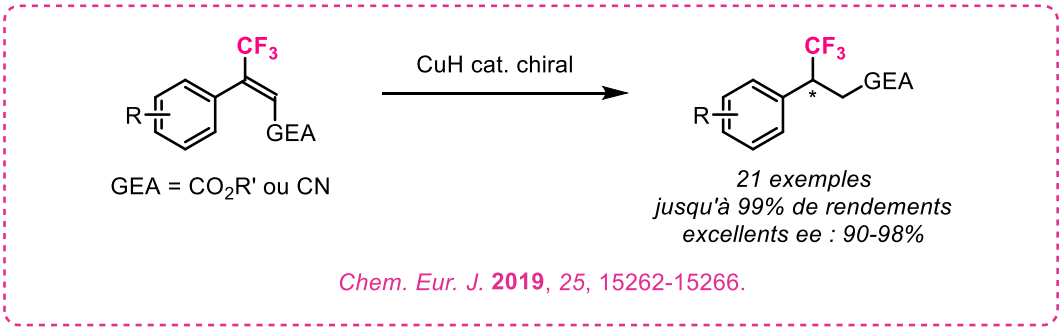


Schéma 66. *Synthèse énantiosélective d'esters et de nitriles β-trifluorométhylés*

Nous avons ensuite étudié la réduction-1,4 catalytique asymétrique d'acrylates β-CF_3 en tandem avec une addition électrophile, en remplaçant le *t*BuOH par une autre source d'électrophile. Le produit formé aurait ainsi possédé deux centres stéréogènes adjacents contrôlés. Cependant, suite à la faible conversion en produit désiré, nous n'avons pas poursuivi ce projet.

Pour le futur, il peut être envisagé d'étendre cette méthodologie de réduction-1,4 catalytique asymétrique via l'utilisation d'un hydrure de cuivre chiral aux acrylates β-CF_2H. En effet, nous avons vu qu'il est possible, moyennant une légère adaptation des conditions (choix du ligand notamment), d'obtenir une excellente énantiosélectivité de la réaction. Il pourrait donc être intéressant d'étendre

[92] P. Poutrel, M. V. Ivanova, X. Pannecoucke, P. Jubault, T. Poisson, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15262-15266.

cette méthodologie à des oléfines β-CF_2H portant d'autres groupements électroattracteurs (nitrile, nitro, sulfone, phosphonate). Le groupement -CF_2H pourrait aussi être remplacé par un groupement -CFH_2 ou par un atome de fluor (***Schéma 67***). Enfin, il serait aussi intéressant d'effectuer la réduction-1,2 catalytique asymétrique au CuH de cétones et d'imines portant un groupement -CF_3, -CF_2H ou -CFH_2. De cette manière, des alcools tertiaires et des amines secondaires énantiopurs portant un groupement fluoré seraient obtenus.

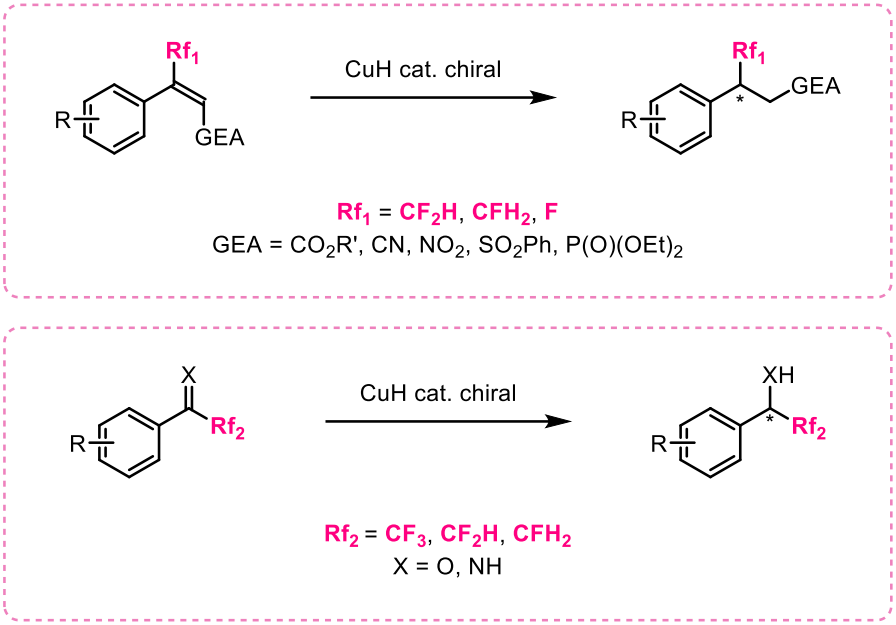


Schéma 67. *Perspectives envisagées*

III. Synthèse diastéréosélective d'alcènes terminaux monofluorés

1. Objectifs du projet

Revenons sur l'optimisation de la réduction-1,4 catalytique asymétrique des acrylates β-CF_3 au CuH (II.3.b.viii.). Lors de la mise au point de la méthode de purification, nous avions tenté de réduire le produit **2a** en l'alcool correspondant **2a'** en utilisant du $LiBH_4$ afin de créer une différence de polarité entre le PMHS résiduel et le produit à purifier (***Schéma 39***). Nous avions alors observé la formation d'un sous-produit que nous soupçonnions être l'alcène α,α-difluoré **2a''**. Afin de s'en assurer, nous avions synthétisé cet alcène **2a''** et nous avions comparé les différents spectres RMN.

Pour former **2a''**, une méthode de la littérature nous avait paru très attractive au premier abord (***Schéma 68***) :[93] il s'agissait de faire réagir **1a** avec du $LiAlH_4$ dans le THF à température ambiante pendant 20 heures et le produit **2a''** devait être obtenu avec un rendement de 68%. Cependant, aucun protocole n'était décrit pour cette transformation et la quantité de $LiAlH_4$ et la concentration n'étaient entre autre pas mentionnées.

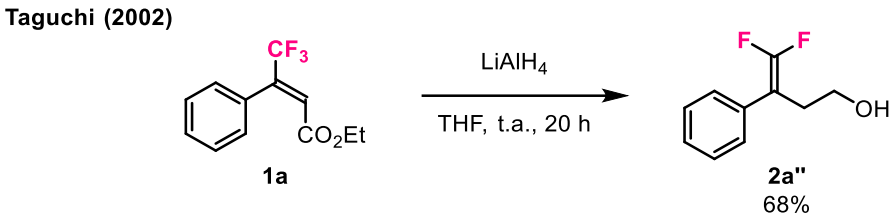


Schéma 68. *Réaction décrite dans la littérature pour la formation de* ***2a''***

Nous avons donc effectué cette réaction en utilisant 2,5 équivalents de $LiAlH_4$, dans le THF à une concentration de 0,11 M (***Schéma 69***). La conversion est totale, mais curieusement l'alcène α,α-difluoré **2a''** n'est pas présent. En effet, nous avons formé les deux diastéréoisomères *E* et *Z* de l'alcène terminal monofluoré **18a** avec un rendement global de 80%. Le ratio diastéréoisomérique est de 72:28, **(*E*)-18a** étant le diastéréoisomère majoritaire, et les deux alcènes sont séparables par chromatographie sur gel de silice. C'est avec ce résultat, très bon mais inattendu, qu'est né ce second projet.

[93] Y. Nakamura, M. Okada, H. Horikawa, T. Taguchi, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *117*, 143-148.

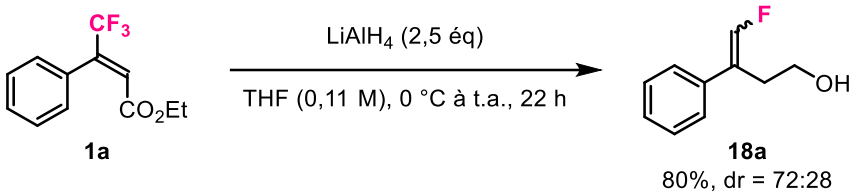


Schéma 69. *Réduction de **1a** au $LiAlH_4$ et résultat finalement obtenu au laboratoire*

L'objectif ici est donc la synthèse diastéréosélective de divers alcènes terminaux monofluorés par hydrodéfluoration d'oléfines di-, tri- et tétrasubstituées portant un groupement trifluorométhyle, en utilisant du $LiAlH_4$ (***Schéma 70***).

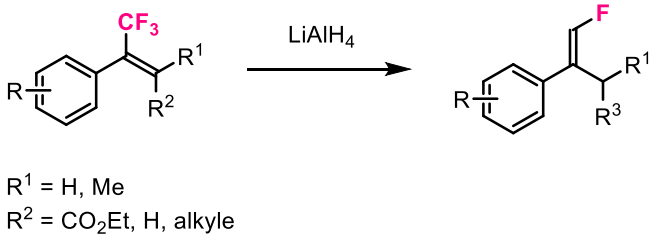


Schéma 70. *Synthèse diastéréosélective d'alcènes terminaux monofluorés par hydrodéfluoration d'oléfines -CF_3 au $LiAlH_4$*

Nous ferons tout d'abord un point sur les méthodologies existantes pour la synthèse d'oléfines terminales monofluorées avant de poursuivre sur notre propre projet.

2. Etat de l'art[94]

Dans cette partie, nous allons étudier les méthodes existantes dans la littérature pour la synthèse de monofluoroalcènes terminaux. Quatre stratégies ont été principalement développées, à savoir des réactions d'oléfination, des réactions de fluoration d'alcènes ou au contraire de défluoration, et enfin des réactions d'élimination d'halogène sur des fluorures d'allyles.

[94] a) G. Landelle, M. Bergeron, M.-O. Turcotte-Savard, J.-F. Paquin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867-2908. b) M. Drouin, J.-D. Hamel, J.-F. Paquin, *Synthesis* **2018**, *50*, 881-955.

a. Réactions d'oléfination

Plusieurs réactions d'oléfination déjà connues de la littérature ont été adaptées pour permettre la formation d'oléfines monofluorées terminales. Il s'agit de réactions de Wittig, de Horner-Wittig, de Julia-Kociensky, ou bien de transformations utilisant une fluorosulfoximine.

i. Réaction de Wittig

En 1985, Burton décrit une réaction de type Wittig pour la synthèse de monofluoroalcènes terminaux (***Schéma 71***).[95] Il utilise pour cela des aldéhydes aromatiques ou aliphatiques en présence d'un sel de phosphoranium fluoré. Les produits sont obtenus avec des rendements modestes et des excès diastéréoisomériques pouvant atteindre 100%.

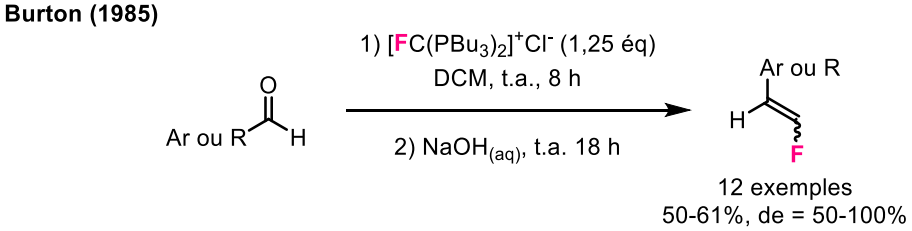


Schéma 71. *Réaction de Wittig en présence d'un sel de phosphoranium fluoré*

Lors de l'étude du champ d'application, Burton constate que les diastéréoisomères majoritaires des alcènes issus des aldéhydes aromatiques sont de configuration (*E*), tandis que ceux issus des aldéhydes aliphatiques sont de configuration (*Z*). Il explique ce changement de stéréosélectivité par la présence d'un complexe à transfert de charge intramoléculaire entre un des groupements -PBu_3 et les électrons π du cycle aromatique, ce qui stabiliserait l'état de transition pour la formation de l'oxaphosphétane intermédiaire.

Un peu plus tard, le $CFCl_3$ gazeux et le $FClO_3$ explosif, initialement utilisés pour la synthèse des sels de phosphoranium fluorés, sont remplacés par le DAST.[94a,96]

[95] D. G. Cox, N. Gurusamy, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2811-2812.
[96] D. J. Burton, D. M. Wiemers, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *27*, 85-89.

ii. Réaction de Horner-Wittig

Il est également possible de former des oléfines monofluorées terminales via une réaction de Horner-Wittig (***Schéma 72***).[97] Dans ce cas, l'oxyde de phosphine fluoré **A** est d'abord formé à partir de l'oxyde de (fluorométhyl)diphénylphosphine qui est déprotoné par le LDA, puis une cétone ou un aldéhyde est additionné dans le milieu. L'élimination du phosphinate permet la formation du monofluoroalcène final. 22 exemples ont ainsi été développés, avec des rendements pouvant aller jusqu'à 84% et de bons ratios diastéréoisomériques en général. Les diastéréoisomères *syn* et *anti* de l'espèce **A** sont assez facilement séparables, ce qui est crucial pour obtenir de bons excès diastéréoisomériques, puisque l'isomère *anti* est à l'origine du monofluoroalcène (*E*) tandis que l'isomère *syn* forme le monofluoroalcène (*Z*).

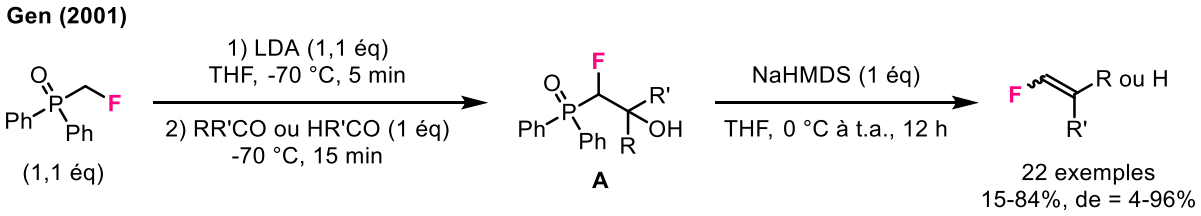


Schéma 72. *Réaction de Horner-Wittig*

iii. Réaction de Julia-Kociensky

Un peu plus récemment, des réactions de Julia-Kociensky ont été adaptées pour la synthèse d'oléfines monofluorées.[98] En 2010, Hu et Prakash ont tous deux reporté une méthode pour la synthèse de monofluoroalcènes terminaux via cette méthode (***Schéma 73***).[99] Dans les deux cas, une fluorométhylsulfone est utilisée, en présence d'un dérivé carbonylé et d'une base. En présence de LiHMDS, Hu obtient ses produits avec de bons rendements mais une modeste diastéréosélectivité. Il observe par ailleurs que la prédominance de l'oléfine (*E*) ou (*Z*) peut être contrôlée par le choix du solvant et de la température. En effet, un mélange de solvants polaires tels que DMF/HMPA à -78 °C fournit majoritairement le diastéréoisomère (*E*) tandis qu'un mélange moins polaire comme Et_2O/toluène à 0 °C aboutit préférentiellement à la formation du diastéréoisomère (*Z*). Prakash utilise quant à lui une base de type KOH ou CsF dans sa méthodologie. Il obtient des oléfines monofluorées

[97] J. H. van Steenis, A. van der Gen, Eur. *J. Org. Chem.* **2001**, 897-910.
[98] E. Pfund, T. Lequeux, D. Gueyrard, *Synthesis* **2015**, *47*, 1534-1546.
[99] a) L. Zhu, C. Ni, Y. Zhao, J. Hu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5089-5100. b) G. K. S. Prakash, A. Shakhmin, M. Zibinsky, I. Ledneczki, S. Chacko, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1192-1197.

avec de meilleurs résultats, bien que la diastéréosélectivité soit souvent assez faible voire nulle. Il explique ce manque de stéréosélectivité par le faible rayon de Van der Waals que possède l'atome de fluor, qui n'engendre donc pas de préférence stérique des différents intermédiaires de transition possibles.

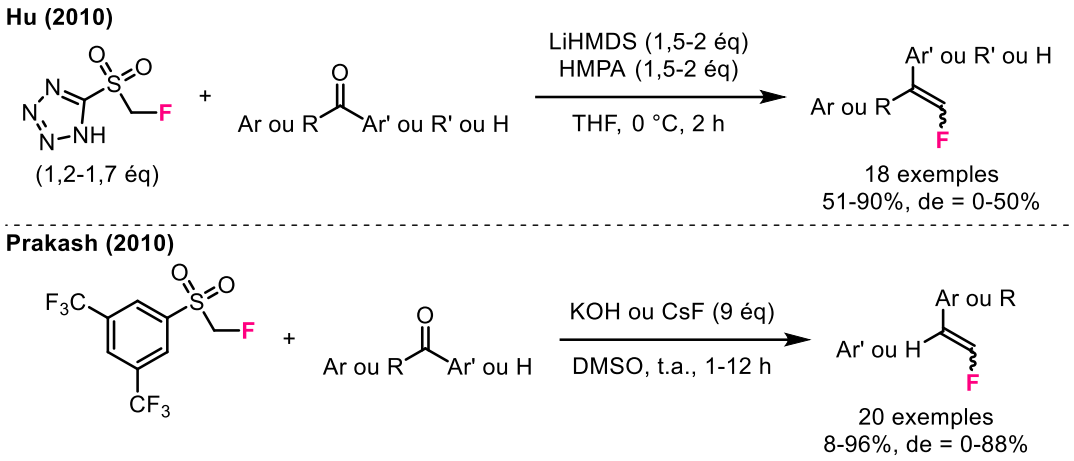


Schéma 73. *Réaction de Julia-Kociensky*

iv. Réaction avec une fluorosulfoximine

Enfin, il est possible de synthétiser des monofluoroalcènes terminaux en utilisant une fluorosulfoximine en présence d'un dérivé carbonylé (***Schéma 74***).[100] En effet, en 1988, Finch forme tout d'abord l'adduit **B** après déprotonation de la fluorosulfoximine avec du LDA, suivie de l'addition sur la cétone avec d'excellents rendements. Puis, l'amalgame d'aluminium permet la formation des produits désirés, mais aucune diastéréosélectivité n'est observée. Il applique sa méthode à la synthèse d'un dérivé fluoré de prostaglandine. En 2017, Hu développe également une méthodologie pour la synthèse de monofluoroalcènes terminaux trisubstitués en présence d'une fluorosulfoximine. Il forme 29 oléfines avec d'excellents résultats, le diastéréoisomère majoritaire étant de configuration (*E*). Le mécanisme comprend un réarrangement de Smiles suivi d'une élimination-1,2 en *anti*. Les excellents excès diastéréoisomériques obtenus sont attribués à la présence du groupement sulfoximidoyle, qui permet de contrôler la stéréosélectivité de la réaction.

[100] a) M. L. Boys, E. W. Collington, H. Finch, S. Swanson, J. F. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3365-3368. b) Q. Liu, X. Shen, C. Ni, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 619-623.

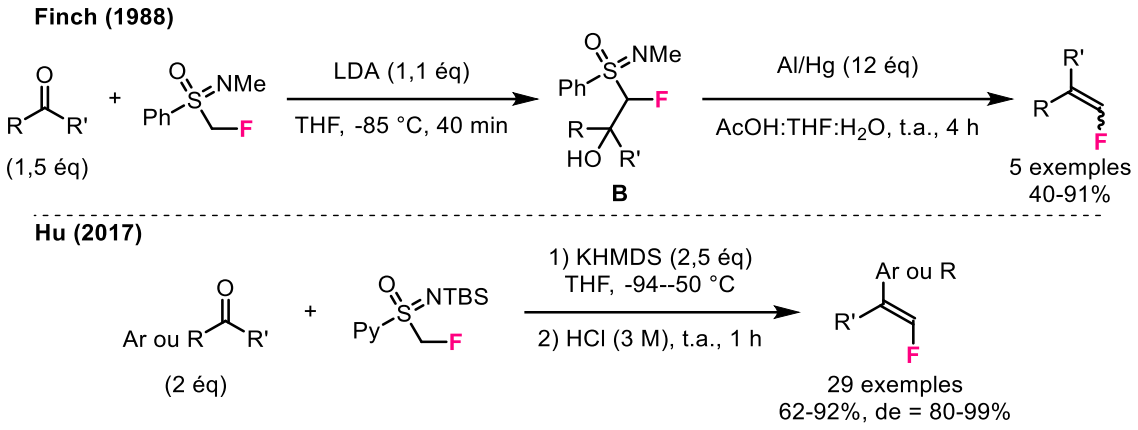


Schéma 74. *Réaction avec une fluorosulfoximine*

Ainsi, plusieurs méthodologies d'oléfination ont été développées en vue de synthétiser des monofluoroalcènes terminaux. Cependant, bien qu'elles soient populaires, ces méthodes manquent en général de stéréosélectivité.

b. Réactions de fluoration

Une autre voie d'accès aux monofluorooléfines terminales consiste en la fluoration d'alcènes portant des groupements stannane, silane, acide boronique ou triflate.

i. Fluoration de stannanes vinyliques

En 1995, Tius étudie la fluoration stéréosélective de stannanes vinyliques (***Schéma 75***).[101] Il postule que l'espèce intermédiaire à l'origine de la fluoration est TfOF, formée à partir de XeF_2 et AgOTf. Les alcènes monofluorés terminaux sont obtenus avec des rendements allant de 25 à 70%, en fonction de la volatilité des produits. Les ratios diastéréoisomériques sont exactement les mêmes que ceux des stannanes vinyliques de départ, ils sont donc pour la plupart excellents.

[101] M. A. Tius, J. K. Kawakami, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3997-4010.

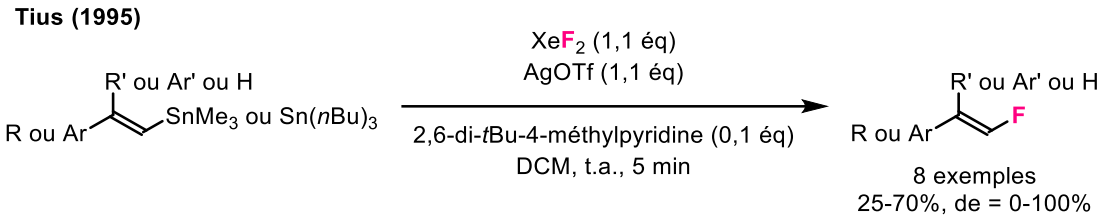


Schéma 75. *Fluoration de stannanes vinyliques*

ii. Fluoration de silanes vinyliques

La fluoration d'alcènes portant un groupement -$SiMe_3$ a également été décrit (***Schéma 76***). En 2001, Gouverneur utilise un équivalent de Selectfluor® comme source électrophile de fluor pour former des monofluoroalcènes terminaux di- ou trisubstitués.[102] Les produits sont obtenus sous forme de mélanges de diastéréoisomères avec des rendements modérés. Le mécanisme suggéré implique une addition-élimination avec le passage par un carbocation. Par la suite, Ranjbar-Karimi s'est inspiré de ces travaux pour effectuer des fluorodésilylations sous ultrasons.[103] En effet, il utilise les mêmes substrats que Gouverneur, en présence de Selectfluor® ou de NFSI. Le milieu réactionnel est mis sous ultrasons, ainsi les temps de réaction sont beaucoup plus courts (30 minutes) et les oléfines monofluorées sont formées avec de meilleurs rendements. Des mélanges de diastéréoisomères sont obtenus, sans plus de précision. En 2013, Carboni développe une séquence comprenant une fluorodésilylation et une allylboration en tamdem, à partir de 3-borylallylsilanes.[104] Il forme ainsi des monofluoroalcènes terminaux avec des rendements compris entre 35 et 71%, et d'excellents excès diastéréoisomériques, l'isomère majoritaire étant de configuration (*Z*). La stéréochimie est ici expliquée par un état de transition favorisé lorsque l'atome de fluor adopte une position pseudo-axiale.

[102] B. Greedy, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2001**, 233-234.
[103] R. Ranjbar-Karimi, *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 768-769.
[104] A. Macé, F. Tripoteau, Q. Zhao, E. Gayon, E. Vrancken, J.-M. Campagne, B. Carboni, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 906-909.

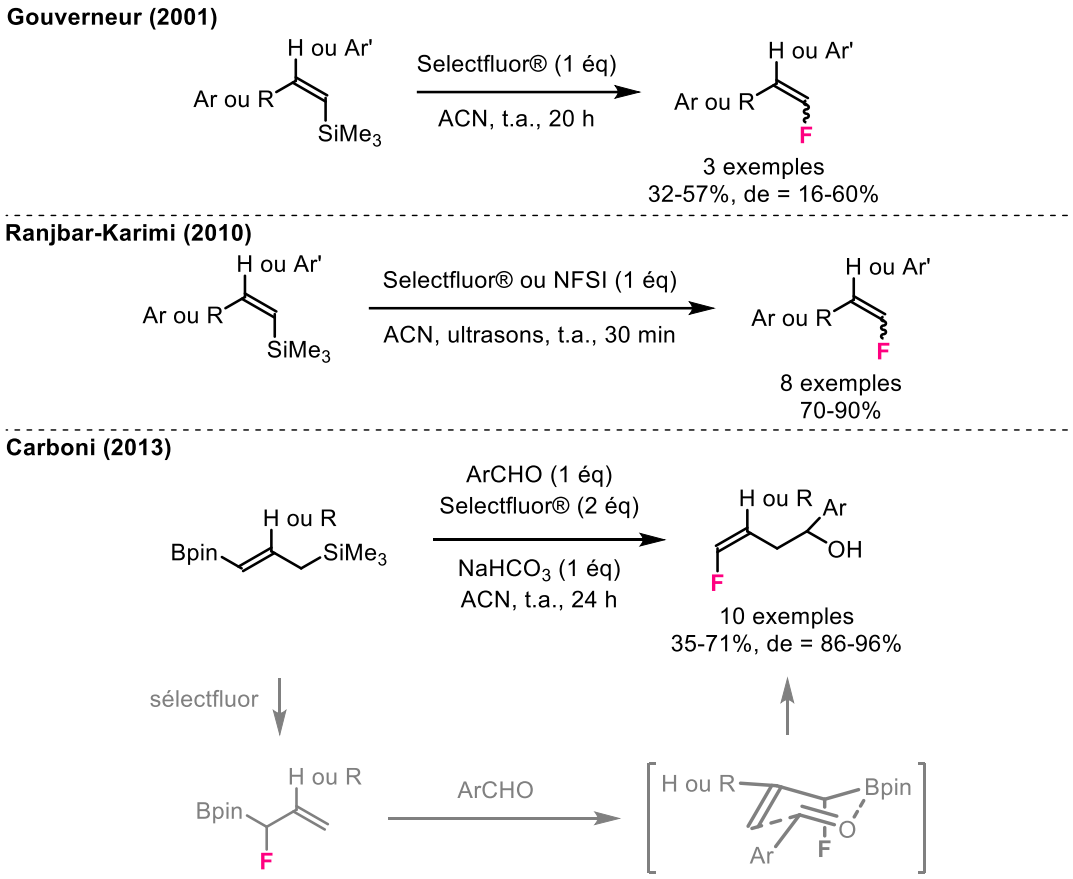


Schéma 76. *Fluoration de silanes vinyliques*

iii. Fluoration d'acides boroniques vinyliques

En 2009, Ritter présente deux exemples de fluoration d'acides boroniques vinyliques en présence d'argent (***Schéma 77***).[105] Les oléfines monofluorées sont obtenues avec d'excellents résultats, la rétention de stéréochimie étant due à la présence du métal de transition. En effet, une transmétallation stéréospécifique a lieu entre le bore et l'argent, suivie d'une fluoration et d'une élimination réductrice stéréospécifique pour former la liaison C—F.

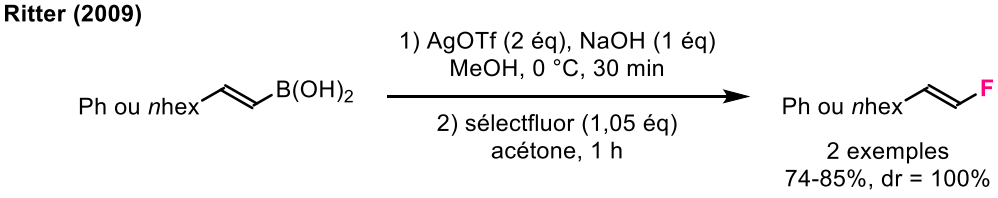


Schéma 77. *Fluoration d'acides boroniques vinyliques*

[105] T. Furuya, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860-2863.

iv. Fluoration de triflates vinyliques

Enfin, Buchwald présente en 2016 la fluoration catalysée au palladium d'un alcène portant un groupement -OTf (***Schéma 78***).[106] Il utilise pour cela un ligand de type biarylphosphine ainsi qu'une base CsF. Sa méthode est quasi exclusivement appliquée à des substrats vinyliques cycliques, mais un exemple d'alcène terminal a été testé, et le produit est obtenu avec un rendement de 72%.

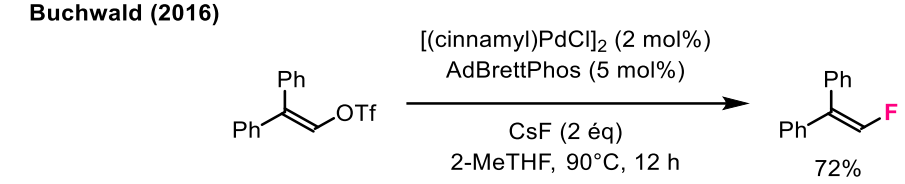


Schéma 78. *Fluoration de triflates vinyliques*

c. Réactions de défluoration

Des défluorations d'alcènes *gem*-difluorés et de composés portant un groupement difluorométhyle ont aussi été développées en vue de former des oléfines monofluorées terminales.

i. Défluoration d'alcènes gem-difluorés

Des méthodes d'hydrodéfluoration d'alcènes gem-difluorés catalysées au cuivre ou bien en présence d'un agent de réduction ont été mises au point pour la synthèse de monofluoroalcènes terminaux et sont présentées ci-dessous.

<u>Hydrodéfluorations catalysées au cuivre :</u>

En 2017, Shi développe une méthodologie d'hydrodéfluoration stéréosélective d'alcènes *gem*-difluorés catalysée au cuivre (***Schéma 79***).[107] Le système catalytique mis en place permet d'activer les liaisons C—F des difluoroalcènes, et la source d'hydrogène est l'eau. Les monofluoroalcènes di- et trisubstitués formés sont uniquement de configuration (*Z*). En effet, la stéréosélectivité est fortement

[106] Y. Ye, T. Takada, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15559-15563.
[107] J. Hu, X. Han, Y. Yuan, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13342-13346.

contrôlée par la gêne stérique existant entre le groupement Ar ou R et le groupement boryle de l'espèce intermédiaire **C** formée après l'insertion en *cis* régiosélective de LCu—Bpin sur la double liaison du substrat. Les conditions douces de ce système permettent une bonne tolérance fonctionnelle. La même année, Ito propose une hydrodéfluoration stéréodivergente d'alcènes *gem*-difluorés catalysée au cuivre.[108] Comme dans la méthodologie de Shi, l'utilisation de B_2pin_2 permet la formation exclusive du diastéréoisomère de configuration (*Z*). Au contraire, l'utilisation d'un silane $PhMe_2SiH$ engendre la formation majoritaire du diastéréoisomère (*E*). Cela s'explique cette fois-ci par la répulsion électronique existant entre le groupement Ar et l'atome de fluor de l'espèce intermédiaire **E**, issue de l'insertion de LCu—H sur la double liaison du substrat. Les monofluoroalcènes terminaux sont obtenus avec des rendements faibles à très bons et une excellente stéréosélectivité.

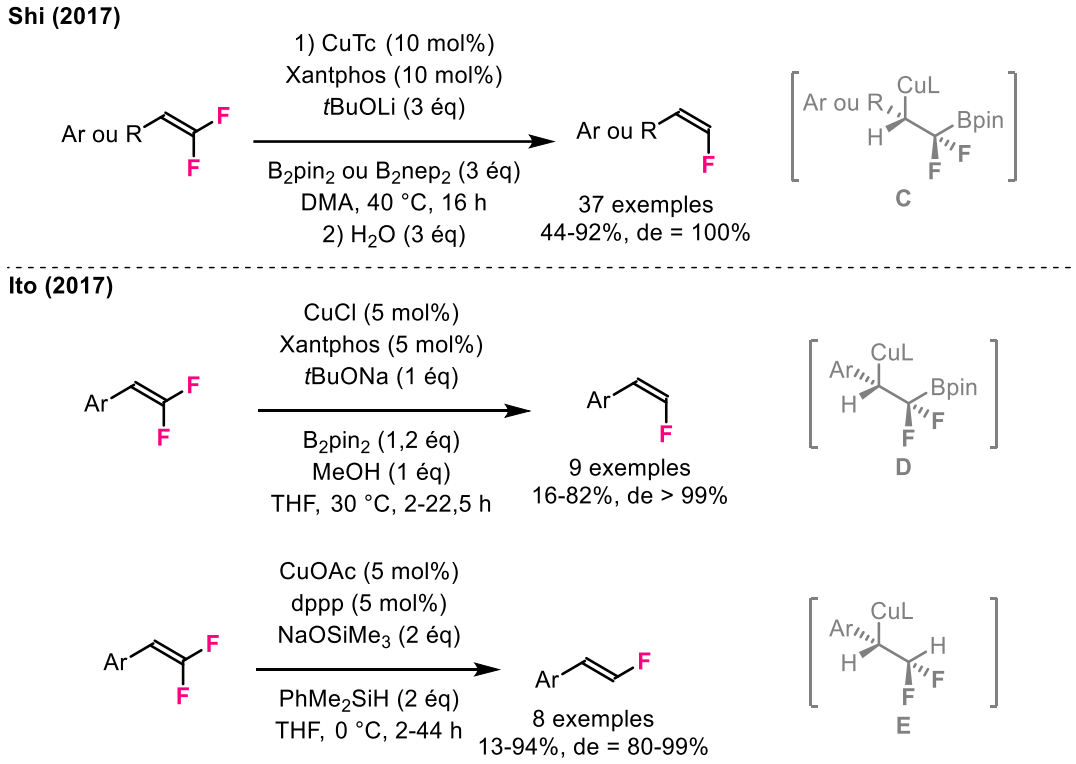


Schéma 79. *Hydrodéfluorations catalysées au cuivre*

Hydrodéfluorations en présence d'un agent de réduction :

En 1993, Watanabe montre deux exemples d'hydrodéfluoration d'alcènes *gem*-difluorés portant un acide carboxylique en présence de 2 équivalents de $LiAlH_4$ (***Schéma 80***).[109] Il forme alors des monofluoroalcènes terminaux avec un alcool en position allylique avec de très bons rendements. La

[108] R. Kojima, K. Kubota, H. Ito, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10688-10691.
[109] S. Watanabe, K. Sugahara, T. Fujita, M. Sakamoto, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *62*, 201-206.

double liaison terminale n'est pas altérée. Le diastéréoisomère majoritaire est de configuration (*Z*) ; Watanabe l'explique par la présence d'une liaison par pont hydrogène entre l'atome de fluor et l'hydrogène de l'alcool dans le cas de l'isomère (*Z*), ce qui le rendrait plus stable que l'isomère (*E*).

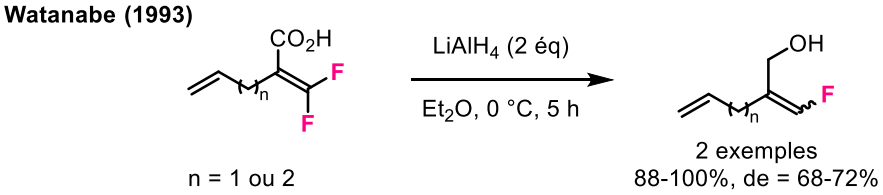


Schéma 80. *Hydrodéfluoration en présence de $LiAlH_4$*

Par la suite, Percy décrit la réduction d'un alcène *gem*-difluoré portant un alcool en position allylique avec du RedAl (***Schéma 81***).[110] Après 3 heures au reflux de pentane, le produit est obtenu avec un rendement de 79% et un excès diastéréoisomérique de 80%. En 2002, Ichikawa décrit un autre exemple de réduction au RedAl.[111] Il diminue la quantité de RedAl d'un équivalent et obtient le produit avec un rendement de 88%. Cependant, au contraire de Percy, la stéréosélectivité est quasi nulle. Enfin, Cao développe en 2015 une méthode générale d'accès à des styrènes β-fluorés à partir d'oléfines *gem*-difluorées.[112] Avec 2,8 équivalents de RedAl, ses produits possèdent de très bons rendements et ratios diastéréoisomériques. Une quantité plus importante de RedAl entraîne la défluoration complète de l'alcène. Le diastéréoisomère majoritaire est de configuration (*E*) et les mélanges ne sont pas séparables. Le mécanisme proposé par Cao est le suivant : premièrement, une addition d'hydrure a lieu sur l'oléfine et forme le carbanion intermédiaire **F**. S'ensuit alors l'élimination d'un fluorure pour former le styrène β-F. La diastéréosélectivité observée est expliquée par la répulsion électronique entre le groupement aromatique et l'atome de fluor au niveau de l'intermédiaire **F**, qui effectue alors une rotation afin de limiter cette répulsion.

[110] J. M. Percy, R. D. Wilkes, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14749-14762.
[111] J. Ichikawa, Y. Wada, M. Fujiwara, K. Sakoda, *Synthesis* **2002**, *13*, 1917-1936.
[112] J. Wu, J. Xiao, W. Dai, S. Cao, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 34498-34501.

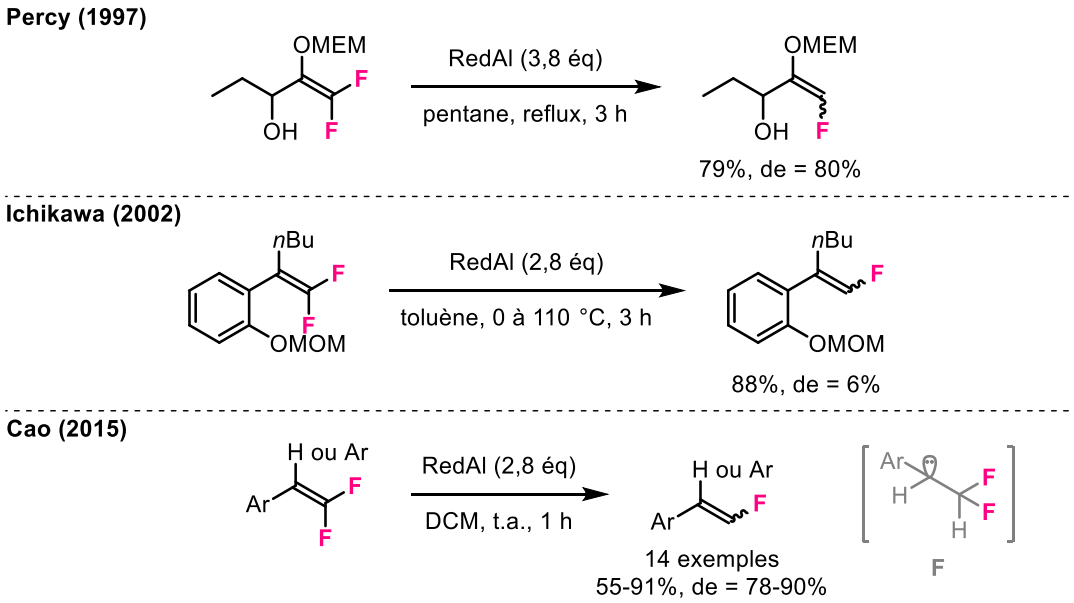


Schéma 81. *Hydrodéfluoration en présence de RedAl*

La réduction au DIBAL-H d'un acrylate *gem*-difluoré a été effectuée par Sayre en 2006 (***Schéma 82***).[113] L'oléfine terminale monofluorée (*E*) est obtenue avec un rendement de 65%. La sélectivité n'est pas précisée, mais les deux diastéréoisomères sont séparables. Un sous-produit est observé : il s'agit du produit de réduction de l'ester.

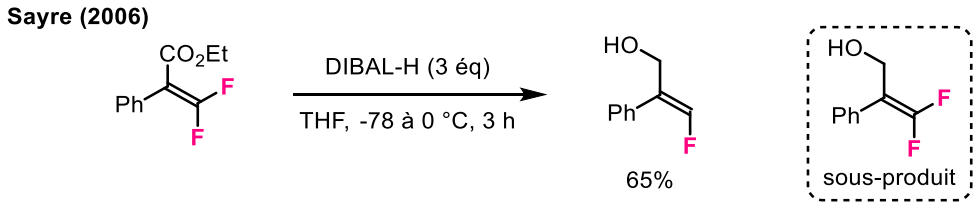


Schéma 82. *Hydrodéfluoration en présence de DIBAL-H*

Un peu plus tard, Paquin présente l'hydrodéfluoration d'un β,β-difluorostyrène silylé en présence de $LiBEt_3H$ (***Schéma 83***).[114] L'oléfine monofluorée est majoritairement obtenue sous sa forme (*Z*) avec conversion totale, par un mécanisme d'addition/élimination avec un hydrure. Paquin complète ensuite sa méthodologie en ajoutant une étape de bromation/désilicobromation, suivie d'un couplage de Suzuki/Miyaura avec divers acides boroniques pour former des *gem*-diarylfluoroalcènes. En 2011, il montre qu'à partir de ce même intermédiaire monofluoroalcène silylé, il est possible, en fonction des

[113] J. Kim, Y. Zhang, C. Ran, L. M. Sayre, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1444-1453.
[114] a) G. Landelle, M.-O. Turcotte-Savard, J. Marterer, P. A. Champagne, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5406-5409. b) G. Landelle, M.-O. Turcotte-Savard, L. Angers, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1568-1571.

conditions de réaction, de former stéréosélectivement le monofluoroalcène disubstitué de configuration (*E*) ou celui de configuration (*Z*). Dans le premier cas, il effectue une protodésilylation stéréospécifique, dans le second cas il entreprend une bromation/désilicobromation/réduction de liaison C—Br.

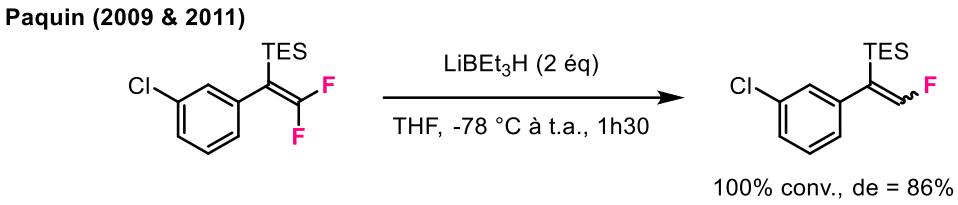


Schéma 83. *Hydrodéfluoration en présence de $LiBEt_3H$*

ii. Défluoration de composés portant un groupement difluorométhylé

Des méthodes de défluoration de composés portant un groupement -CF_2H ont également été décrites.

Tout d'abord, Palfreyman montre en 1985 l'élimination décarboxylative d'un fluorure sur un malonate d'ester difluorométhylé (lui-même synthétisé par difluorométhylation avec du $ClCHF_2$) dans des conditions basiques (***Schéma 84***).[115] L'acrylate monofluoré trisubstitué de configuration (*E*) est alors obtenu avec un rendement de 95%.

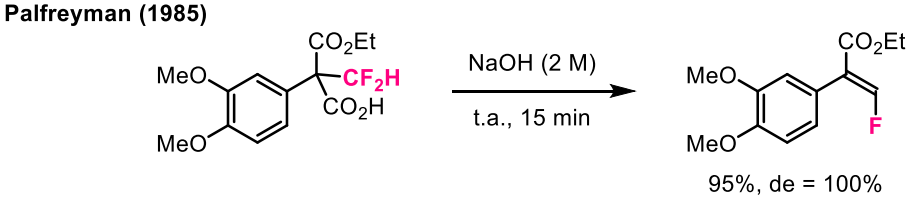


Schéma 84. *Défluoration en conditions basiques d'un malonate d'ester difluorométhylé*

En 2017, dans le cadre de la formation de *gem*-difluorooléfines par photocatalyse, Hisaeda montre un exemple de réduction de styrène α-CF_2H (***Schéma 85***).[116] Il utilise pour cela un catalyseur de type B_{12}-TiO_2, dans lequel la vitamine B_{12} est immobilisée sur du dioxyde de titane. La conversion est totale et

[115] I. A. McDonald, J. M. Lacoste, P. Bey, M. G. Palfreyman, M. Zreika, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 186-193.
[116] H. Tian, H. Shimakoshi, K. Imamura, Y. Shiota, K. Yoshizawa, Y. Hisaeda, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9478-9481.

le produit désiré est obtenu à hauteur de 69%, les 31% restant étant des sous-produits de réaction. Le ratio diastéréoisomérique est assez faible.

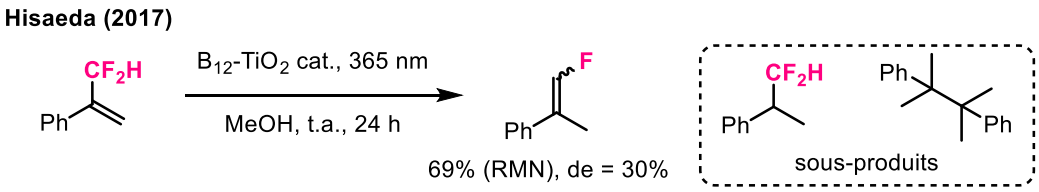


Schéma 85. *Défluoration d'un styrène α-CF_2H en conditions photochimiques*

d. Elimination d'halogène sur des fluorures d'allyles

Enfin, une autre méthode de choix pour la synthèse de monofluoroalcènes terminaux consiste en l'élimination d'un halogène sur un fluorure d'allyle. Cette voie a été étudiée attentivement par Paquin durant cette dernière décennie.[117]

En 2011, Paquin commence par décrire la formation d'oléfines monofluorées terminales à partir de 3,3-difluoropropènes en présence d'un organolithien (***Schéma 86***).[118] Les produits sont obtenus avec de très bons rendements et une diastéréosélectivité moyenne. Le mécanisme proposé pour cette transformation est décrit sur le ***Schéma 86*** : il s'agit d'un mécanisme de S_N2' dans le lequel un atome de fluor agit en tant que groupement partant. Paquin explique ici que, bien que l'atome de fluor soit en général un mauvais groupement partant, son pouvoir nucléofuge augmente grâce à une interaction entre l'atome de fluor et l'atome de lithium, ce qui active la liaison C—F. L'année suivante, Paquin décrit la même transformation avec cette fois-ci des amidures de lithium formés à partir d'amines aromatiques.[119] Les β-aminofluoroalcènes sont formés avec de bons rendements et de meilleurs excès diastéréoisomériques, mais il n'a pas été possible de déterminer avec certitude quel est le diastéréoisomère majoritaire. Par la suite, Paquin effectue sa réaction de S_N2' sur des *gem*-chlorofluoropropènes.[120] Il exploite alors la différence de caractère nucléofuge entre l'atome de chlore et l'atome de fluor pour former des monofluoroalcènes terminaux β-substitués. Il peut alors utiliser des espèces nucléophiles plus douces que des organolithiens, comme la morpholine (avec iPr$_2$EtN), le thiophénolate de sodium ou encore le benzoate de sodium (avec nBu$_4$NI en quantité catalytique). Les produits désirés sont synthétisés avec d'excellents rendements et le diastéréoisomère majoritaire est

[117] M. Drouin, J.-D. Hamel, J.-F. Paquin, *Synlett* **2016**, *27*, 821-830.
[118] M. Bergeron, T. Johnson, Je.-F. Paquin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11112-11116.
[119] M. Bergeron, D. Guyader, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5888-5891.
[120] J.-D. Hamel, M. Cloutier, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1852-1855.

de configuration (*Z*). Enfin, Paquin décrit en 2017 un exemple d'élimination de fluorure catalysée au palladium sur un styrène α-CF_2H, en présence de diméthylmalonate en tant que source nucléophile.[121]

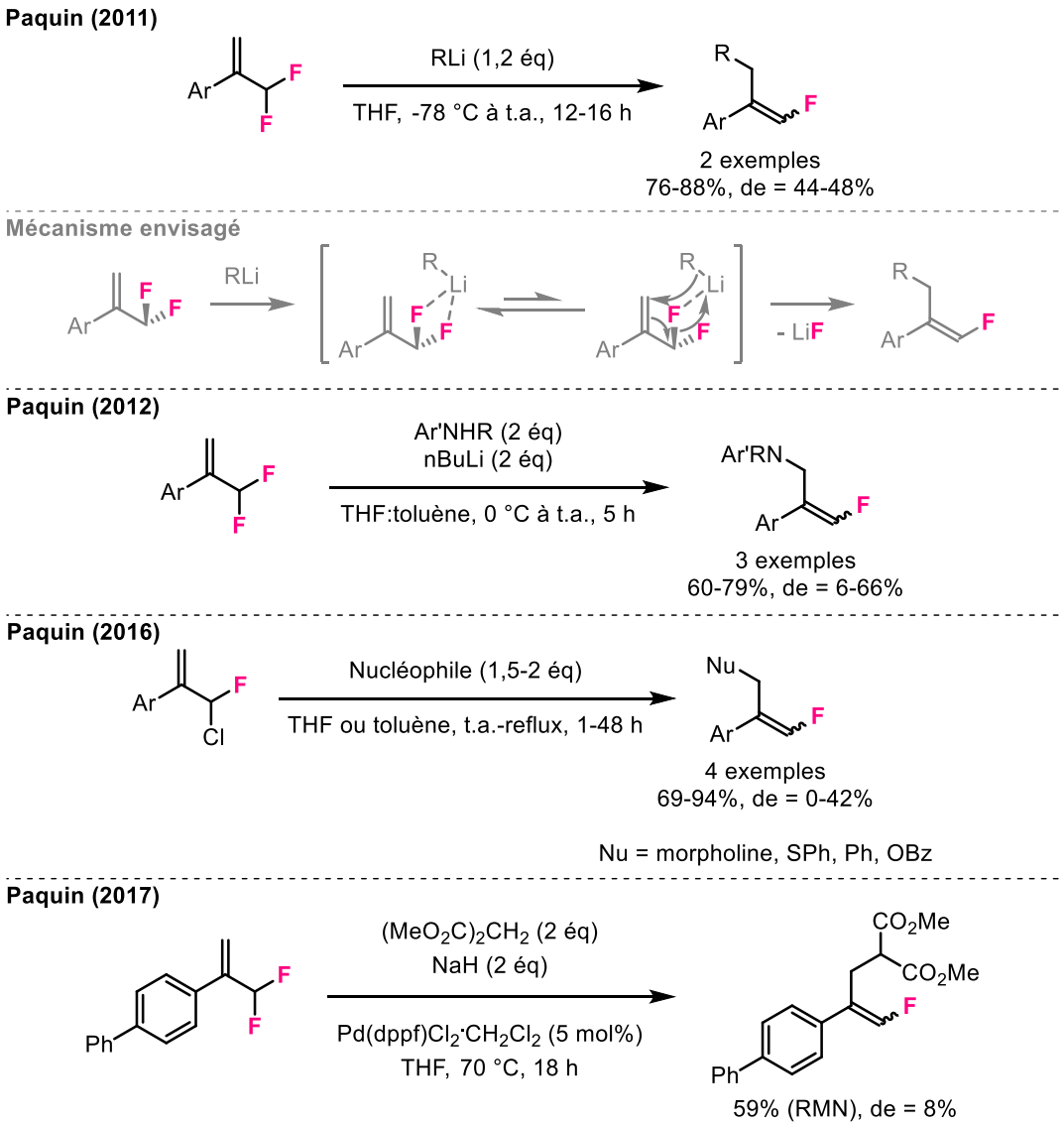


Schéma 86. *Elimination d'halogène sur des fluorures d'allyles*

Ainsi, quatre stratégies principales ont été développées pour la synthèse de monofluoroalcènes terminaux di- et trisubstitués : des réactions d'oléfination, des réactions de fluoration d'alcènes ou au contraire de défluoration, et enfin des réactions d'élimination d'halogène sur des fluorures d'allyles. Les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements, mais avec un manque de stéréosélectivité en général, sauf pour les méthodes de fluoration et de défluoration qui peuvent être très efficaces. A ces méthodes, nous pouvons ajouter la réaction de métathèse croisée, qui offre une très bonne

[121] M. Drouin, S. Tremblay, J.-F. Paquin, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2376-2384.

diastéréosélectivité, bien qu'elle soit limitée à la synthèse d'oléfines disubstituées et que les substrats de départ soient déjà des monofluoroalcènes terminaux.[122]

Dans notre cas, nous souhaitons réduire diverses oléfines portant un groupement trifluorométhyle avec du $LiAlH_4$ (***Schéma 87***). Ainsi, par hydrodéfluoration stéréosélective, nous formerons des monofluoroalcènes terminaux avec de bons ratios diastéréoisomériques.

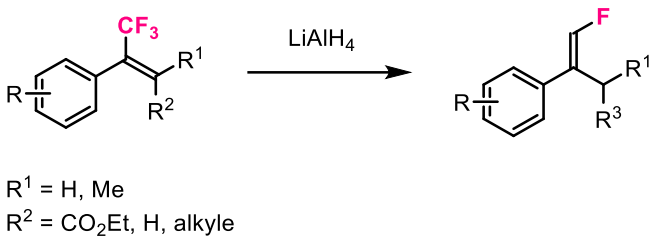


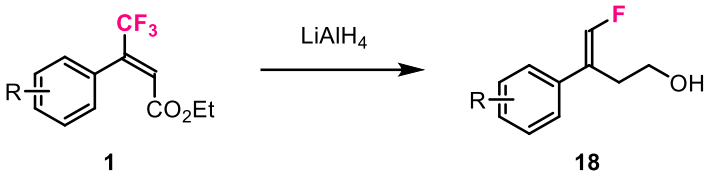
Schéma 87. *Synthèse diastéréosélective d'alcènes terminaux monofluorés par hydrodéfluoration d'oléfines -CF_3 au $LiAlH_4$*

L'intérêt de cette méthodologie réside d'une part dans la nouveauté de l'approche : il s'agit du premier exemple de synthèse de monofluoroalcènes terminaux à partir d'un motif trifluorométhyle. En effet, jusqu'à lors, les réductions d'oléfines trifluorométhylées ne permettaient que la synthèse d'alcènes *gem*-difluorés.[123] D'autre part, l'utilisation d'un seul réactif très peu onéreux, le $LiAlH_4$ (environ 1€/g), ainsi que la synthèse des substrats par des réactions classiques comme l'oléfination de Wittig ou de Horner-Wadsworth-Emmons, en font une méthode attractive.

[122] a) M. Joo Koh, T. T. Nguyen, H. Zhang, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2016**, *531*, 459-465. b) T. T. Nguyen, M. Joo Koh, X. Shen, F. Romiti, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Science* **2016**, *352*, 569-575.
[123] a) X. Wu, F. Xie, I. D. Gridnev, W. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1638-1642. b) M. Wang, X. Pu, Y. Zhao, P. Wang, Z. Li, C. Zhu, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9061-9065. c) C. Yao, S. Wang, J. Norton, M. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 4793-4799.

3. Réduction d'acrylates β-CF_3 au $LiAlH_4$

Dans cette partie, nous nous intéressons à la synthèse d'alcènes terminaux monofluorés par réduction diastéréosélective d'acrylates β-trifluorométhylés au $LiAlH_4$ (***Schéma 88***).



1 **18**

Schéma 88. *Réduction d'acrylates β-CF_3 au $LiAlH_4$*

a. Optimisation de la réaction

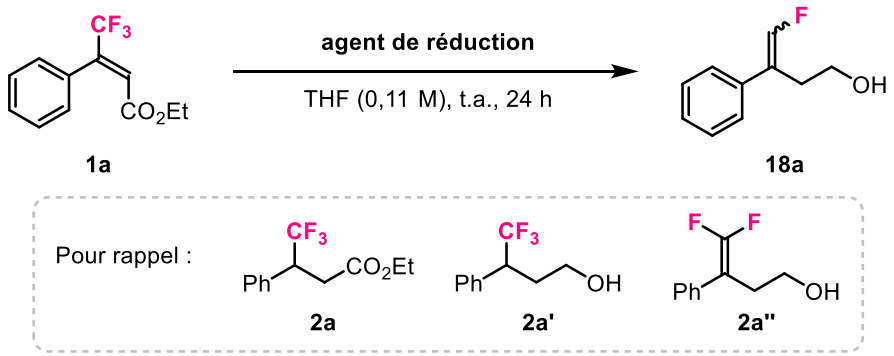
Nous avons dans un premier temps optimisé cette réaction en étudiant un à un les différents paramètres. Pour cela, nous avons utilisé le cinnamate d'éthyle (*E*) portant un groupement -CF_3 en position β comme substrat modèle (**1a**).

i. Choix de l'agent de réduction

Nous avons tout d'abord testé plusieurs agents de réduction pour cette transformation (***Tableau 28***). Comme nous l'avons vu au début de cette partie (III.1.), l'utilisation de 2,5 équivalents de $LiAlH_4$ engendre principalement la formation du produit **18a** (entrée 1), avec un ratio diastéréoisomérique de 74:26, le diastéréoisomère (*E*) étant majoritaire,[124] et 2% de **2a'** sont observés. En présence de $NaBH_4$ (entrée 2), la conversion n'est pas totale et seule la réduction de l'alcène s'opère. $LiBH_4$ ne permet pas la formation de **18a** (entrée 3). Effectivement, les deux composés obtenus **2a** et **2a'** correspondent à la réduction de l'alcène et à la réduction partielle de l'ester. Un autre sous-produit fluoré est formé lors de cet essai, mais nous n'avons pas été en mesure de déterminer sa structure. Avec 10 équivalents de DIBAL-H (entrée 4), 17% de produit désiré sont formés mais le produit majoritaire correspond à l'oléfine difluorée **2a''**. Enfin, le RedAl permet la formation de 60% de **18a** (entrée 5), mais le sous-produit **2a'** est aussi présent à hauteur de 40%. Dans ce cas, le ratio diastéréoisomérique est médiocre

[124] Voir l'annexe n° 3 pour l'analyse des spectres RMN 2D HOESY de **(*E*)-18a** et **(*Z*)-18a**.

(40:60) toutefois il est intéressant de noter que le diastéréoisomère majoritaire est de configuration (*Z*). $LiAlH_4$ est donc le meilleur agent de réduction pour cette transformation.

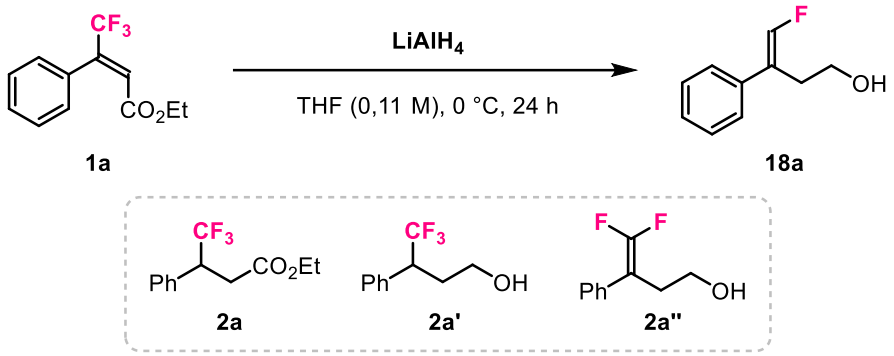


Entrée	Agent de réduction (éq)	Conversion (%)	Ratio 18a:2a:2a':2a''[a]	Ratio *E*:*Z* de 18a[b]
1	$LiAlH_4$ (2,5)	100	98:0:2:0	74:26
2	$NaBH_4$ (2,5)	83	0:83:0:0	-
3	$LiBH_4$ (2,5)	100	0:22:50:0	-
4[c]	DIBAL-H (10)	100	17:0:0:83	n. d.
5[c]	RedAl (5)	100	60:0:40:0	40:60

Tableau 28. *Effet de l'agent de réduction – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut. [b] déterminé par RMN ^{1}H du brut. [c] 48 h.*

ii. Influence de la quantité de $LiAlH_4$

Nous avons ensuite étudié l'influence de la quantité de $LiAlH_4$ sur la transformation (***Tableau 29***). Avec 2,5 équivalents de $LiAlH_4$ (entrée 1), 3% de **2a'** et 7% de **2a''** sont formés à 0 °C. En diminuant la quantité à 2 équivalents nous observons une légère augmentation des sous-produits **2a'** et **2''** (entrée 2). Enfin, en abaissant la stœchiométrie de $LiAlH_4$ à 1,5 équivalent la conversion est totale mais l'oléfine difluorée **2a''** est formée à hauteur de 38%. La quantité de produit de réduction **2a'** stagne quant à elle à 5%. Concernant le ratio diastéréoisomérique du produit **18a**, celui-ci diminue légèrement à mesure que l'on réduit la quantité de $LiAlH_4$. L'utilisation de 2,5 équivalents de $LiAlH_4$ est donc la meilleure solution.



Entrée	Quantité de $LiAlH_4$ (éq)	Conversion (%)	Ratio 18a:2a:2a':2a''[a]	Ratio *E*:*Z* de 18a[b]
1	2,5	100	90:0:3:7	72:28
2	2	100	87:0:5:8	69:31
3	1,5	100	57:0:5:38	66:34

Tableau 29. *Effet de la quantité de $LiAlH_4$ – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut. [b] déterminé par RMN ^{1}H du brut.*

Cependant, durant l'étude du champ d'application de cette méthodologie, nous avons remarqué que l'utilisation de 2,5 équivalents de $LiAlH_4$ pour réduire le cinnamate d'éthyle (*E*) β-CF_3 portant un atome de chlore en position *méta* sur le cycle aromatique **1t** engendre la formation d'un nouveau sous-produit (***Schéma 89***). Après purification, ce sous-produit a pu être identifié comme étant l'alcène dépourvu d'atome de fluor **déf-18t**. Celui-ci est obtenu avec un rendement de 63% tandis que le produit désiré **18t** est isolé à hauteur de 24% seulement.

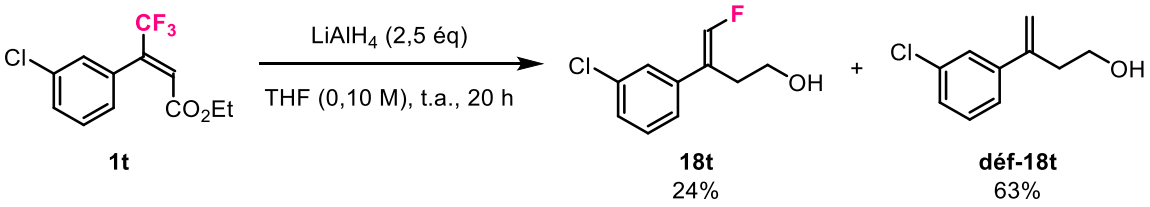
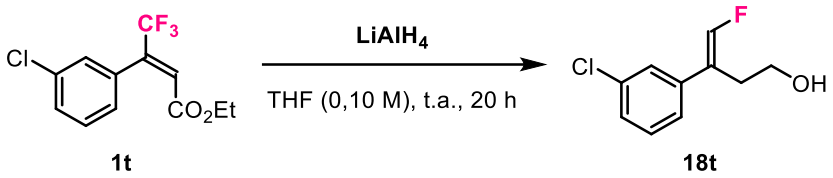


Schéma 89. *Réduction de l'acrylate **1t** en présence de 2,5 équivalents de $LiAlH_4$*

Il semble donc que la quantité de $LiAlH_4$ soit trop importante dans ce cas et engendre la défluoration totale de la molécule. La même observation a été faite avec d'autres acrylates portant un halogène sur le cycle aromatique ou en présence d'un cycle hétéroaromatique. C'est le cas par exemple du cinnamate d'éthyle (*E*) β-CF_3 portant un atome de brome en position *para* (présence de 60% du sous-produit non-fluoré). Nous avons alors adapté les conditions de réaction pour ces substrats, en ajustant la quantité de $LiAlH_4$ nécessaire pour réduire **1t** sans former le sous-produit **déf-18t** (***Tableau 30***). Nous pouvons voir qu'avec 1,5 équivalent de $LiAlH_4$ la conversion est totale mais il y a autant de sous-produit formé que de monofluoroalcène **18t** (entrée 2). En réduisant la quantité de $LiAlH_4$ à 1,1 équivalent nous arrivons enfin à former quasi exclusivement le produit désiré (entrée 3) avec 100% de conversion.



1t **18t**

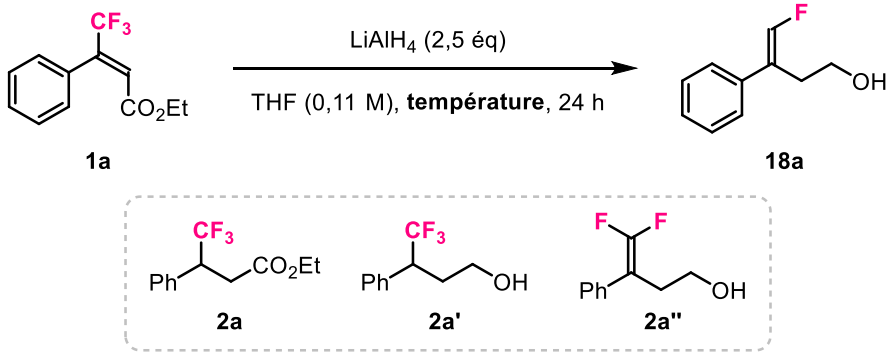
Entrée	Quantité de $LiAlH_4$ (éq)	Conversion (%)	Ratio 18t:déf-18t[a]
1	2,5	100%	33:67
2	1,5	100%	50:50
3	1,1	100%	99:1

Tableau 30. *Optimisation supplémentaire pour les substrats portant un halogène ou un cycle hétéroaromatique – [a] déterminé par RMN ^1H du brut.*

Nous utiliserons donc 1,1 équivalent de $LiAlH_4$ pour la réduction des composés portant un halogène ou un cycle hétéroaromatique et 2,5 équivalents de $LiAlH_4$ pour les autres substrats du champ d'application.

iii. Influence de la température

Par la suite, nous avons étudié l'influence de la température sur la transformation (***Tableau 31***) : une plus grande quantité des sous-produits **2a'** et **2a''** est formée lorsque la réaction est menée à 0 °C (entrée 2) plutôt qu'à température ambiante (entrée 1).



1a **18a**

2a **2a'** **2a''**

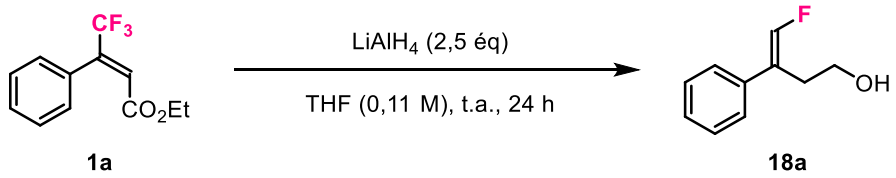
Entrée	Température (°C)	Conversion (%)	Ratio 18a:2a:2a':2a''[a]	Ratio *E*:*Z* de 18a[b]
1	t.a.	100	98:0:2:0	74:26
2	0	100	90:0:3:7	72:28

Tableau 31. *Effet de la température – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut. [b] déterminé par RMN ^1H du brut.*

De plus, nous avons remarqué que si l'addition du $LiAlH_4$ sur le substrat est effectuée à 0 °C avant de réchauffer le mélange réactionnel à température ambiante, la quantité de **2a'** passe de 2 à 11%. Il est donc nécessaire d'effectuer la réaction à température ambiante, du début à la fin.

iv. Influence de l'ordre d'addition des réactifs

Enfin, nous avons observé que l'ordre d'addition des réactifs a son importance (***Tableau 32***). En effet, lorsque le $LiAlH_4$ en suspension dans le THF est additionné goutte-à-goutte au substrat dilué dans le THF (entrée 1), comme c'est le cas jusqu'à présent, seulement 2% du sous-produit de réduction **2a'** sont formés. Au contraire, quand le substrat dilué dans le THF est additionné goutte-à-goutte au $LiAlH_4$ en suspension dans le THF (entrée 2), la quantité de **2a'** passe à 37%. Il faut donc conserver l'ordre d'addition testé en premier. De cette manière, l'alcène terminal monofluoré **18a** est obtenu avec un rendement de 80% et un ratio diastéréoisomérique de 74:26.



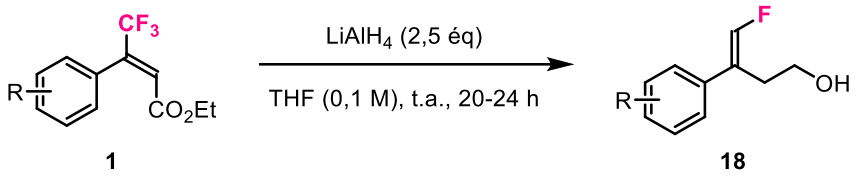
1a **18a**

Entrée	Ordre d'addition	Conversion (%)	Ratio 18a:2a'[a]
1	$LiAlH_4$ additionné sur **1a**	100	98:2
2	**1a** additionné sur $LiAlH_4$	100	63:37

Tableau 32. *Effet de l'ordre d'addition des réactifs – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

v. Conditions optimisées

Les conditions optimisées pour la réduction diastéréosélective d'acrylates β-trifluorométhylés au $LiAlH_4$ pour la synthèse d'alcènes terminaux monofluorés sont donc les suivantes (***Schéma 90***) : nous utilisons 2,5 équivalents de $LiAlH_4$ (ou 1,1 équivalent pour les substrats portant un halogène ou un cycle hétéroaromatique), dans le THF à température ambiante pendant 20-24 heures pour former le produit désiré.



1 18

Schéma 90. *Conditions optimisées pour la réduction diastéréosélective d'acrylates β-CF_3 au $LiAlH_4$*

Nous pouvons maintenant étudier le champ d'application de cette réaction.

b. Champ d'application de la réaction

L'étude du champ d'application (***Schéma 91***) nous montre que la réaction est efficace avec des substrats portant un groupement électrodonneur en position *para* sur le cycle aromatique : les produits **18b**, **18c**, **18d** et **18u** sont obtenus avec des rendements bons à excellents et des ratios diastéréoisomériques semblables à celui de **18a**. Des résultats similaires sont obtenus avec des composés portant un groupement électrodonneur en en position *méta* (**18f** et **18g**) avec la meilleure diastéréosélectivité de ce champ d'application pour **18g**. Avec le groupement 2-naphtyle, **18h** est formé avec un rendement de 63% et un ratio diastéréoisomérique de 76:24. La transformation fonctionne également très bien avec un groupement électroattracteur en position *para* du cycle aromatique (**18i**) ainsi qu'en présence de différents halogènes en position *para* et *méta* (**18j**, **18k** et **18t**), bien que diastéréosélectivité soit légèrement inférieure pour **18k**. Enfin, le composé hétéroaromatique **18p** est obtenu avec un rendement de 73% et un ratio diastéréoisomérique de 68:32.

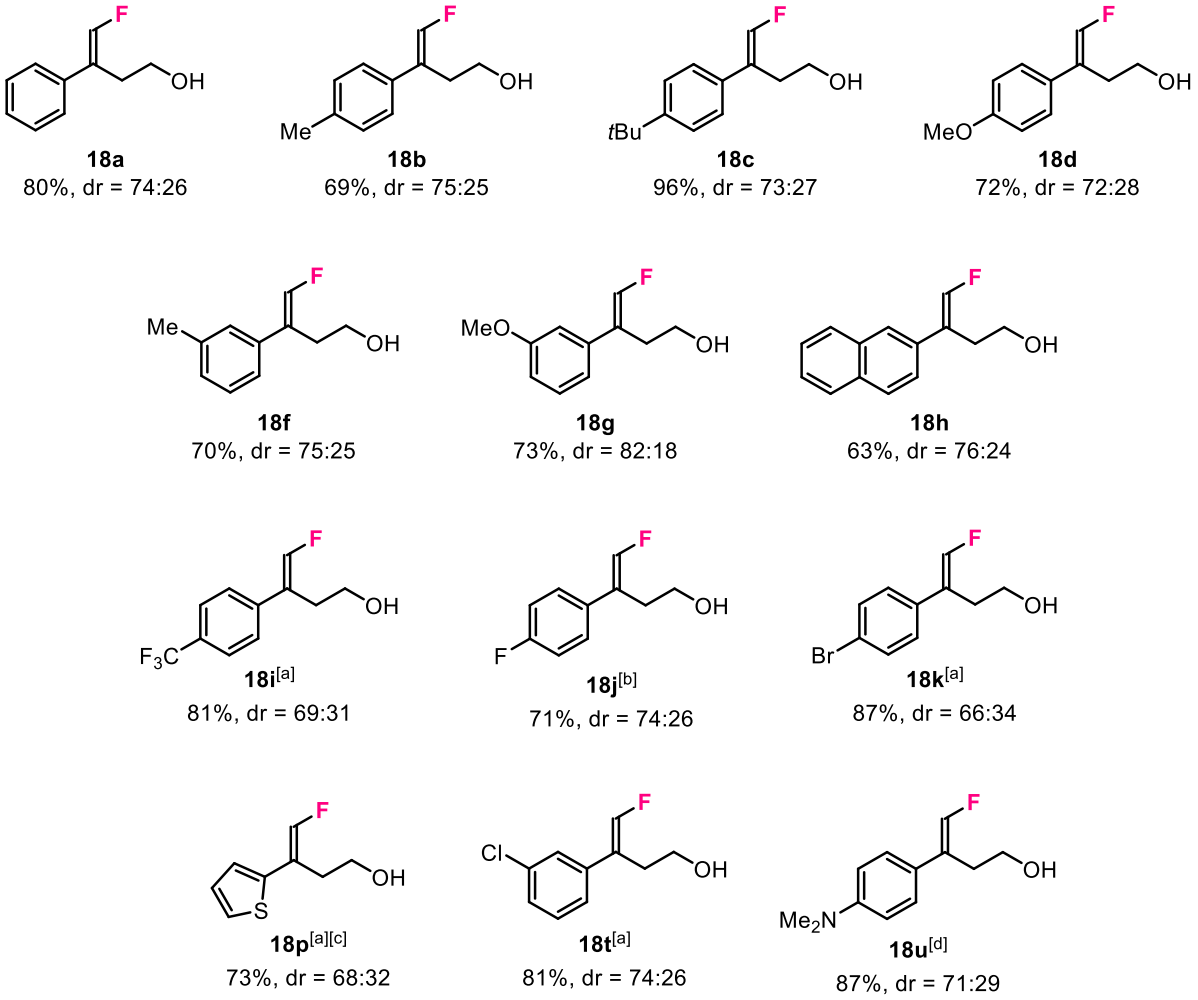


Schéma 91. *Etude du champ d'application – dr déterminé par RMN ^{1}H du brut (sauf pour **18p** : dr déterminé par RMN ^{19}F du brut). [a] $LiAlH_4$ (1,1 éq). [b] à partir de **(Z)-1j**. [c] à partir de **1p** en mélange : (E:Z) = (96:4). [d] à partir de **1u** en mélange : (E:Z) = (82:18).*

Globalement, les ratios diastéréoisomériques pour ces composés se situent aux alentours de 75:25, même pour ceux dont le produit de départ est un mélange des deux diastéréoisomères (**1p** et **1u**, n'ayant pas pu les séparer durant la purification). Le produit représenté sur le ***Schéma 91*** correspond au diastéréoisomère majoritaire obtenu, qui est dans tous les cas le composé de configuration (*E*), et ce même pour **18j**, qui est obtenu à partir de l'acrylate **1j** de configuration (*Z*). Ces observations seront étudiées plus précisément dans la partie « études mécanistiques » (III.9.). L'avantage ici est que, même si les ratios diastéréoisomériques ne sont pas excellents, les deux diastéréoisomères obtenus sont facilement séparables par colonne chromatographique sur gel de silice. Enfin, comme nous l'avons vu durant l'optimisation, seul 1,1 équivalent de $LiAlH_4$ est utilisé pour les composés **18i**, **18k**, **18p** et **18t** afin d'éviter la formation de l'alcène défluoré. Notons par ailleurs que la présence de ce sous-produit non fluoré est toujours observée, au moins à l'état de trace (visible sur la CCM du brut même s'il n'est pas distinguable sur la RMN ^{1}H du brut) mais il reste séparable des deux produits diastéréoisomères.

4. Réduction de styrènes α-trifluorométhylés disubstitués au $LiAlH_4$

Nous allons maintenant nous intéresser à la synthèse d'alcènes terminaux monofluorés par réduction diastéréosélective de styrènes α-trifluorométhylés disubstitués au $LiAlH_4$ (***Schéma 92***).

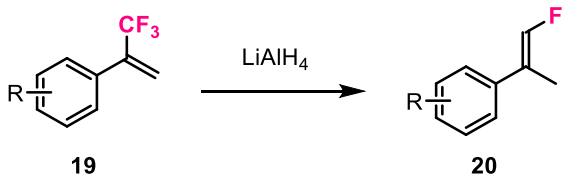


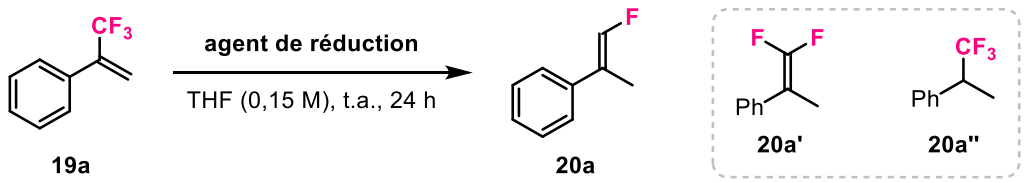
Schéma 92. *Réduction de styrènes α-CF_3 disubstitués au $LiAlH_4$*

a. Optimisation de la réaction

Nous avons dans un premier temps optimisé cette réaction en étudiant là encore les différents paramètres un à un. Pour cela, nous avons utilisé le styrène α-CF_3 comme substrat modèle (**19a**).

i. Choix de l'agent de réduction

Nous avons tout d'abord testé plusieurs agents de réduction pour cette transformation (***Tableau 33***). En présence de $NaBH_4$ aucune réactivité n'est observée (entrée 2). Avec $LiBH_4$ seuls 32% du sous-produit **20a''** correspondant à la réduction de l'alcène sont formés (entrée 3). Le DIBAL-H ne permet quant à lui que la formation de l'oléfine difluorée **20a'** (entrée 4). Le produit désiré **20a** est finalement formé en présence de $LiAlH_4$ (entrée 1) ou de RedAl (entrée 5). Dans les deux cas, la conversion est totale, mais le ratio diastéréoisomérique est meilleur avec le $LiAlH_4$.



Entrée	Agent de réduction (éq)	Conversion (%)	Ratio 20a:20a':20a''[a]	Ratio *E*:*Z* de 20a[a]
1	$LiAlH_4$ (2,5)	100	100:0:0	95:5
2	$NaBH_4$ (1)	0	-	-

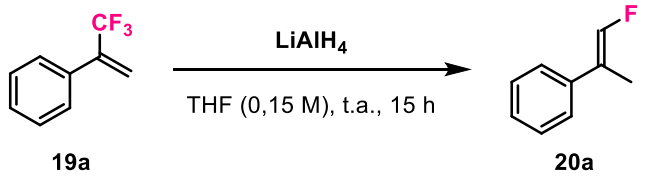
3	$LiBH_4$ (1)	32	0:0:32	-
4	DIBAL-H (4)	74	0:74:0	-
5	RedAl (2)	100	100:0:0	85:15

Tableau 33. *Effet de l'agent de réduction – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Nous conservons donc le $LiAlH_4$ en tant qu'agent de réduction.

ii. Influence de la stœchiométrie de $LiAlH_4$

Nous avons ensuite poursuivi notre optimisation en essayant de diminuer la quantité de $LiAlH_4$ (***Tableau 34***) : nous remarquons alors qu'il est possible de n'utiliser qu'un seul équivalent pour avoir une conversion complète en alcène terminal monofluoré **20a** tout en conservant un excellent ratio diastéréoisomérique de 95:5 en faveur du diastéréoisomère *E* (entrée 4).



Entrée	$LiAlH_4$ (éq)	Conversion (%)	Ratio *E*:*Z* de 20a[a]
1	2,5	100	95:5
2	2	100	96:4
3	1,5	100	95:5
4	1	100	95:5

Tableau 34. *Effet de la quantité de $LiAlH_4$ – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

De plus, il est intéressant de noter que dans chacun de ces essais aucun sous-produit fluoré n'est formé. Afin de vérifier l'éventuelle présence de l'alcène défluoré **déf-20a**, et jugeant la RMN ^1H du brut réactionnel peu fiable de par la très grande volatilité des produits, nous avons effectué la réaction dans du THF deutéré (***Schéma 93***). De cette manière, nous observons que 8% d'α-méthylstyrène **déf-20a** sont formés. Néanmoins, **déf-20a** n'altère pas la purification du produit **20a**, et un temps de réaction plus court peut potentiellement diminuer la quantité de sous-produit défluoré formé. En effet, un suivi cinétique nous montre que 6 heures de réaction sont suffisantes pour avoir une conversion totale.

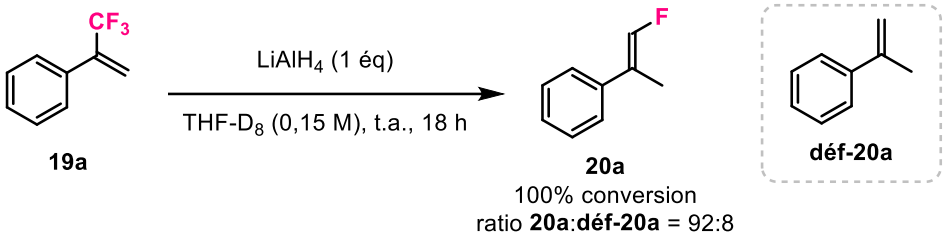


Schéma 93. *Réaction dans le THF-D_8*

iii. Optimisation pour les substrats portant un groupement électrodonneur

Une attention particulière doit être apportée aux substrats portant un groupement électrodonneur sur le cycle aromatique, comme la molécule **19d**. En effet, dans les conditions standards (***Tableau 35***, entrée 1), la conversion est totale mais le produit majoritairement formé est l'oléfine difluorée **20d'**. Nous avons donc augmenté progressivement la quantité de $LiAlH_4$ (entrées 2-4) afin de favoriser la formation de **20d**. 4 équivalents de $LiAlH_4$ sont nécessaires pour obtenir quasi exclusivement l'alcène monofluoré **20d** (entrée 4). Nous avons ensuite augmenté la température à 70 °C afin de pouvoir diminuer la quantité de $LiAlH_4$ utilisée (entrée 5). Dans ce cas, un seul équivalent est suffisant pour obtenir un très bon résultat. De plus, quelles que soient les conditions utilisées, le ratio diastéréoisomérique reste identique (96:4).

Entrée	$LiAlH_4$ (éq)	Température (°C)	Conversion (%)	Ratio 20d:20d'[a]	Ratio *E*:*Z* de 20d[a]
1	1	t.a.	100	6:94	-
2	2	t.a.	100	87:13	96:4
3	3	t.a.	100	95:5	96:4
4	4	t.a.	100	99:1	96:4
5	1	70	100	99:1	96:4

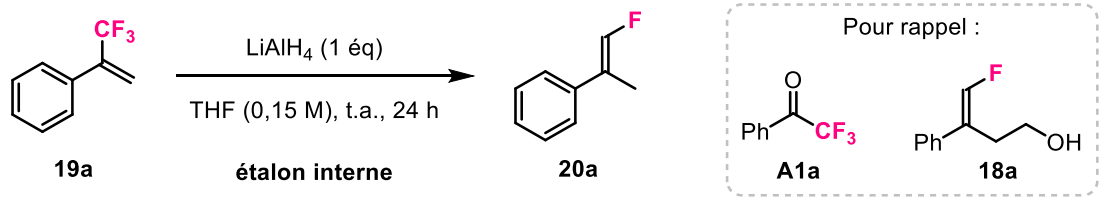
Tableau 35. *Optimisation supplémentaire pour les substrats portant un groupement électrodonneur – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Nous utiliserons donc les conditions de l'entrée 5, à savoir 1 équivalent de $LiAlH_4$ à 70 °C, pour les substrats portant un groupement électrodonneur sur le cycle aromatique.

iv. Choix d'un étalon interne

Enfin, les produits formés étant très volatiles, il nous a fallu identifier un étalon interne fluoré adapté pour pouvoir calculer un rendement RMN ^{19}F fiable. De cette manière, nous pourrons montrer que les rendements isolés parfois très modestes sont dus à la forte volatilité des produits et non pas à un manque d'efficacité de la méthode. Nous avons donc testé plusieurs composés fluorés (***Tableau 36***). Tout d'abord, nous avons fait un essai avec l'α,α,α-trifluoroacétophénone **A1a** (entrée 1) même si cette molécule ne semble pas la plus adaptée étant donné qu'elle possède un groupement -CF_3 *(des groupements fluorés de natures différentes ont des temps de relaxation différents en RMN ^{19}F et de ce fait il ne sont pas toujours comparables)*. Malheureusement, dans nos conditions, une partie de la cétone **A1a** s'est hydratée. Nous avons ensuite utilisé le fluorobenzène (entrée 2) mais le rendement RMN ^{19}F n'a là encore pas pu être calculé, à cause d'un manque de convergence au niveau des temps de relaxation. Ce souci n'a pas été rencontré avec le 4-nitrofluorobenzène (entrée 3) qui a permis le calcul d'un rendement RMN ^{19}F de 78%. Celui-ci a l'avantage de ne posséder qu'un seul atome de fluor et d'avoir un déplacement en RMN ^{19}F assez proche de celui du produit **20a** : -102,6 ppm pour le 4-nitrofluorobenzène et -131,7 ppm pour **20a**.

Afin de vérifier que ce rendement calculé est le plus juste possible, nous avons effectué un dernier test avec le monofluoroalcène **18a**, que nous avions synthétisé lors de la réduction des acrylates β-CF_3 au $LiAlH_4$ (III.4.). En effet, cette molécule ayant le même motif fluoré que **20a**, elle doit permettre la détermination du rendement RMN ^{19}F au plus juste (nous avons décidé de ne pas utiliser un α-méthylstyrène monofluoré similaire à **20a** pour ne pas avoir de superposition des pics sur le spectre RMN ^{19}F). Avec **18a** en tant qu'étalon interne, le rendement RMN ^{19}F calculé est de 82% (entrée 4).



Entrée	Etalon interne	Rendement RMN ^{19}F (%)[a]	Remarque
1	**A1a**	n. d.	hydratation de la cétone
2	fluorobenzène	n. d.	problème de convergence en RMN
3	4-nitrofluorobenzène	78	-
4	**18a**	82	-

Tableau 36. *Choix de l'étalon interne – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Nous constatons alors que le rendement RMN ^{19}F calculé avec le 4-nitrofluorobenzène (entrée 3) très proche de celui calculé avec le composé **18a** (entrée 4). Le 4-nitrofluorobenzène étant un produit commercial, nous décidons de le conserver en tant qu'étalon interne pour l'étude du champ d'application, d'autant plus qu'il n'a en général pas la même polarité que les produits à purifier. Dans ces conditions, le produit **20a** est obtenu avec un rendement RMN ^{19}F de 78%, un rendement isolé de 56% et un ratio diastéréoisomérique de 95:5.

v. Conditions optimisées

Les conditions optimisées pour la réduction diastéréosélective de styrènes α-trifluorométhylés disubstitués au $LiAlH_4$ pour la synthèse d'alcènes terminaux monofluorés sont donc les suivantes (***Schéma 94***) : nous utilisons un équivalent de $LiAlH_4$, dans le THF à température ambiante pendant 8 heures pour former le produit désiré (ou 70 °C pendant 24 heures pour les composés portant un groupement électrodonneur sur le cycle aromatique).

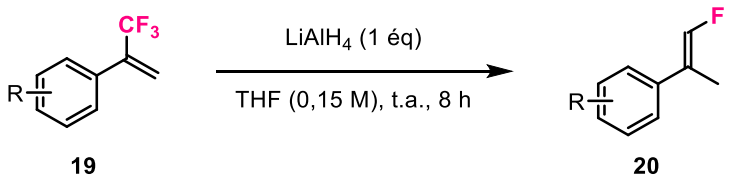


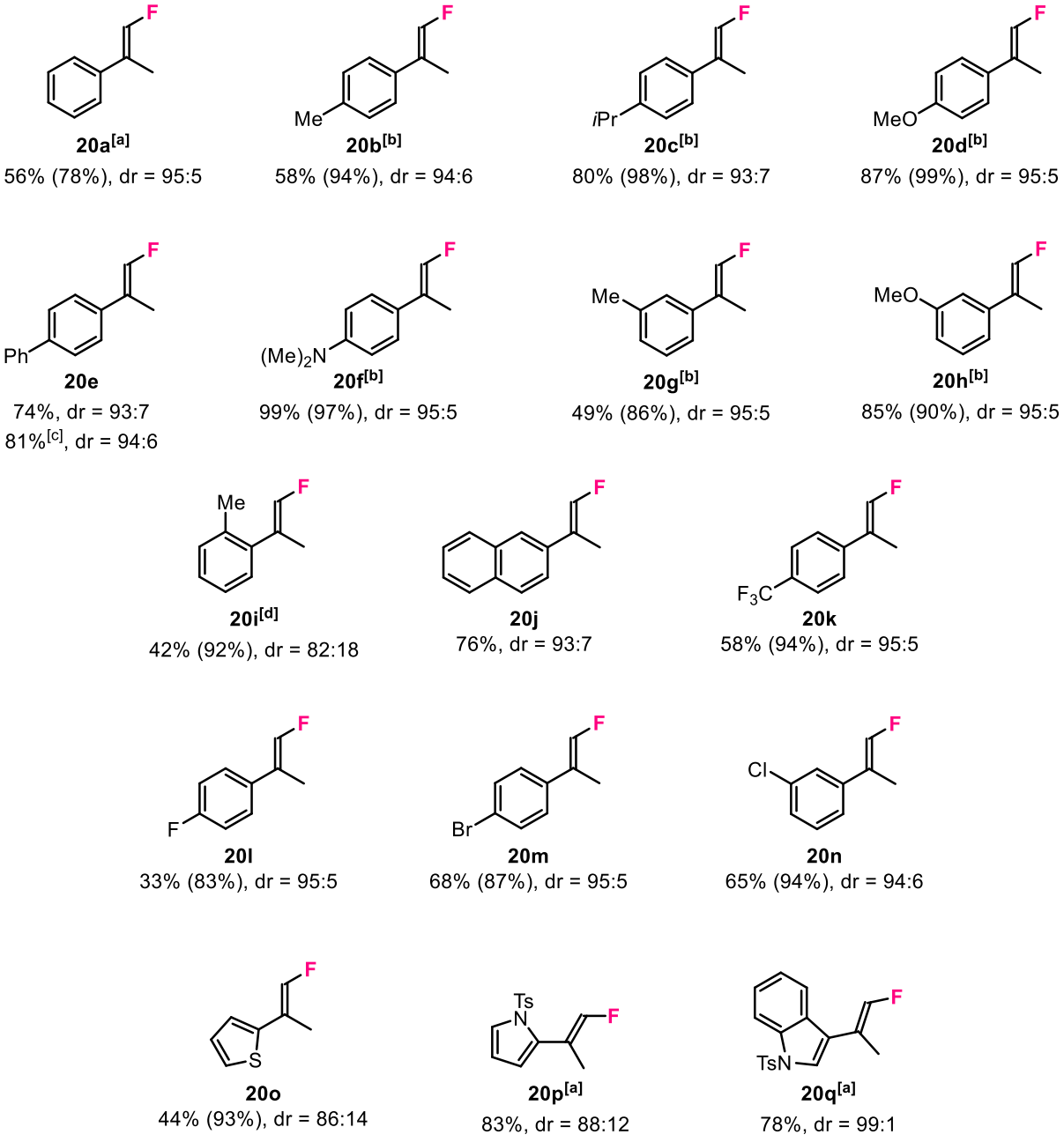
Schéma 94. *Conditions optimisées pour la réduction diastéréosélective de styrènes α-CF_3 disubstitués au $LiAlH_4$*

Nous pouvons maintenant étudier le champ d'application de cette réaction.

b. Champ d'application de la réaction

La synthèse des produits de départ via une réaction de Wittig est décrite dans la partie expérimentale de ce manuscrit. L'étude du champ d'application (***Schéma 95***) nous montre que la réaction est efficace avec des substrats portant un groupement électrodonneur en position *para* (**20b**, **20c**, **20d**, **20e** et **20f**), *méta* (**20g** et **20h**) et *ortho* (**20i**) sur le cycle aromatique, moyennant un chauffage au reflux pendant 24 heures (ainsi que 4 équivalents de $LiAlH_4$ pour **20i**). Les produits sont obtenus avec d'excellents rendements RMN ^{19}F et d'excellents ratios diastéréoisomériques qui se situent aux alentours de 95:5, excepté pour le composé **20i** pour lequel il est de 82:18. Les rendements isolés sont quant à eux de très modestes à très bons, en fonction de la volatilité du produit de réduction. Avec le groupement 2-

naphtyle, **20j** est formé avec un rendement isolé de 76% et un ratio diastéréoisomérique de 93:7. La transformation fonctionne également très bien avec un groupement électroattracteur en position *para* du cycle aromatique (**20k**) ainsi qu'en présence de différents halogènes en position *para* et *méta* (**20l**, **20m** et **20n**). Enfin, les composés hétéroaromatiques **20o**, **20p** et **20q** ont été obtenus avec de bons résultats, bien que le ratio diastéréoisomérique soit un peu plus faible avec le thiophène **20o** (86:14) et le pyrrole **20p** (88:12).



20a[a] 56% (78%), dr = 95:5

20b[b] 58% (94%), dr = 94:6

20c[b] 80% (98%), dr = 93:7

20d[b] 87% (99%), dr = 95:5

20e 74%, dr = 93:7; 81%[c], dr = 94:6

20f[b] 99% (97%), dr = 95:5

20g[b] 49% (86%), dr = 95:5

20h[b] 85% (90%), dr = 95:5

20i[d] 42% (92%), dr = 82:18

20j 76%, dr = 93:7

20k 58% (94%), dr = 95:5

20l 33% (83%), dr = 95:5

20m 68% (87%), dr = 95:5

20n 65% (94%), dr = 94:6

20o 44% (93%), dr = 86:14

20p[a] 83%, dr = 88:12

20q[a] 78%, dr = 99:1

Schéma 95. *Etude du champ d'application – dr déterminé par RMN ^{19}F du brut. Echelle : 0,5 mmol. Entre parenthèses : rendement RMN ^{19}F déterminé en utilisant le 4-nitrofluorobenzène comme étalon interne. [a] 24 h. [b] 70 °C, 24 h. [c] échelle : 4,1 mmol (1 g). [d] $LiAlH_4$ (4 éq), 70 °C, 24 h.*

Dans tous ces exemples, le diastéréoisomère majoritaire est de configuration (*E*).[125] Notons que les diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur gel de silice, mais les ratios diastéréoisomériques sont pour la grande majorité des produits autour de 95:5. Enfin, nous avons effectué la réaction à l'échelle de 1 g avec le substrat **19e** et le produit **20e** a été obtenu avec un rendement isolé de 81% et un ratio diastéréoisomérique de 94:6.

5. Réduction de styrènes α-trifluorométhylés trisubstitués au $LiAlH_4$

Nous allons maintenant nous intéresser à la synthèse d'alcènes terminaux monofluorés par réduction diastéréosélective de styrènes α-trifluorométhylés trisubstitués au $LiAlH_4$ (***Schéma 96***).

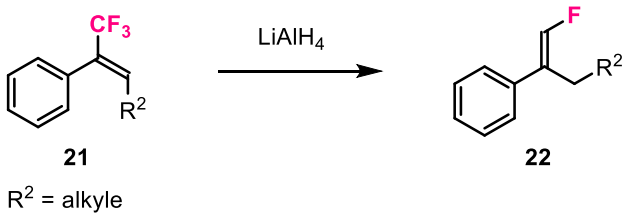
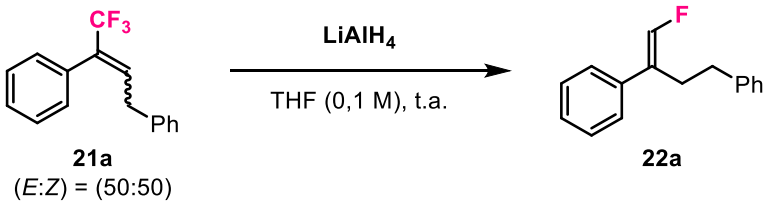


Schéma 96. *Réduction de styrènes α-CF_3 trisubstitués au $LiAlH_4$*

a. Optimisation de la réaction

Une ré-optimisation rapide a été effectuée en utilisant le styrène α-CF_3 portant un groupement benzyle **21a** comme substrat modèle. En premier lieu, nous avons utilisé les mêmes conditions que celles développées pour la réduction de styrènes α-CF_3 disubstitués (***Tableau 37***, entrée 1) : malheureusement après 45 heures de réaction la conversion ne va pas au-delà de 92%. Nous avons donc augmenté la quantité de $LiAlH_4$ à 2 équivalents (entrée 2), et après 20 heures la conversion est totale. Dans ces conditions, seul le produit **22a** est formé avec un ratio diastéréoisomérique de 96:4. Dans ces conditions, **22a** est finalement obtenu avec un rendement isolé de 65% (rendement RMN ^{19}F de 97%).

[125] Voir l'annexe n° 3 pour l'analyse des spectres RMN 2D HOESY de **20g**.



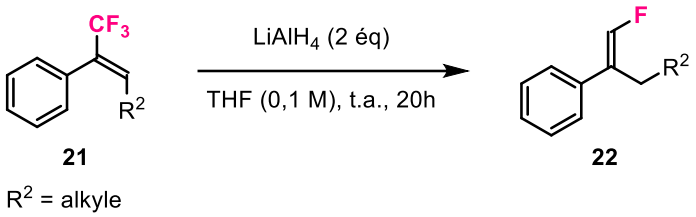
21a
(*E*:*Z*) = (50:50)

22a

Entrée	$LiAlH_4$ (éq)	Temps (h)	Conversion (%)	Ratio *E*:*Z* de 22a[a]
1	1	45	92	96:4
2	2	20	100	96:4

Tableau 37. *Influence de la quantité de $LiAlH_4$ – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Les conditions optimisées pour la réduction diastéréosélective de styrènes α-trifluorométhylés trisubstitués au $LiAlH_4$ pour la synthèse d'alcènes terminaux monofluorés sont donc les suivantes (***Schéma 97***) : nous utilisons 2 équivalents de $LiAlH_4$, dans le THF à température ambiante pendant 20 heures pour former le produit désiré.



21
R^2 = alkyle

22

Schéma 97. *Conditions optimisées pour la réduction diastéréosélective de styrènes α-CF_3 trisubstitués au $LiAlH_4$*

Nous pouvons maintenant étudier le champ d'application de cette réaction.

b. Champ d'application de la réaction

La synthèse des produits de départ via une réaction de Wittig ou via une protection de l'alcool cinnamique (*E*) β-CF_3 est décrite dans la partie expérimentale de ce manuscrit. L'étude du champ d'application (***Schéma 98***) montre que la réaction est très efficace avec des styrènes α-CF_3 trisubstitués portant des chaînes alkyles plus ou moins longues (**22b** et **22c**). Il a même été possible d'abaisser la quantité de $LiAlH_4$ à un équivalent pour former **22b** avec un rendement RMN ^{19}F de 93% et un excellent ratio diastéréoisomérique de 98:2. L'alcool non-protégé **21d** a permis la formation de **22d** avec un ratio diastéréoisomérique plus modeste. Un résultat similaire avait été obtenu en réduisant le cinnamate d'éthyle (*E*) β-CF_3 **1a** au $LiAlH_4$ (***Schéma 91***, molécule **18a**). Enfin, plusieurs alcools protégés ont été

testés (**22e**, **22f** et **22g**) : les groupements protecteurs -Bn, -MOM et -TBDMS sont bien tolérés dans nos conditions et les produits sont obtenus avec de bons rendements et d'excellents ratios diastéréoisomériques.

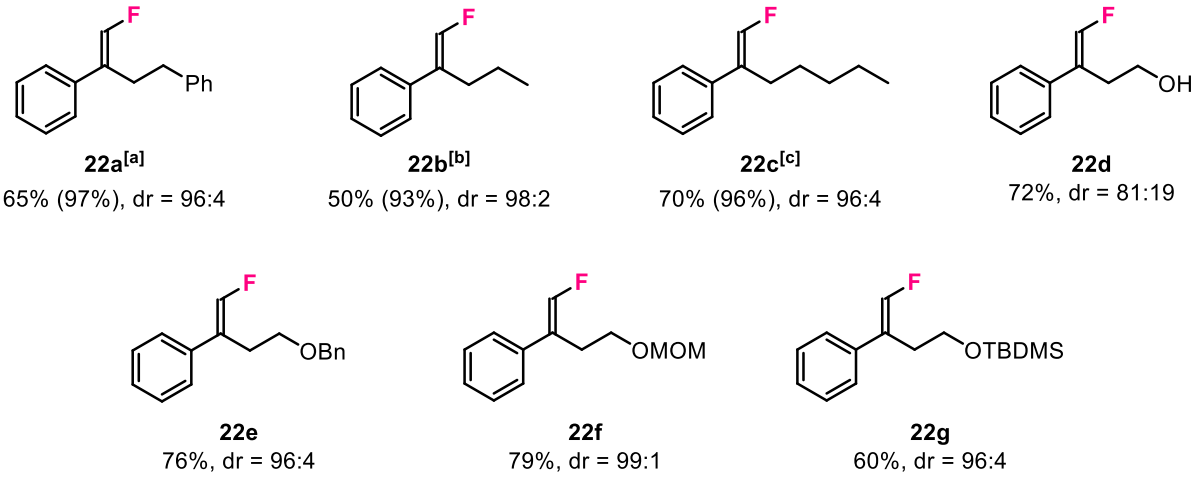
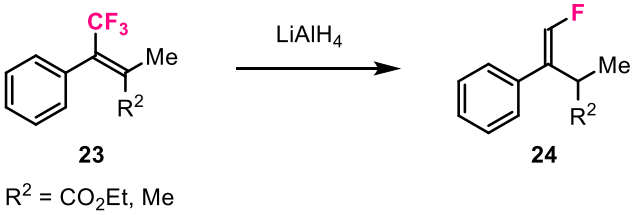


Schéma 98. *Etude du champ d'application – dr déterminé par RMN ^{19}F du brut. Entre parenthèses : rendement RMN ^{19}F déterminé en utilisant le 4-nitrofluorobenzène comme étalon interne. [a] à partir de* ***21a*** *en mélange : (E:Z) = (50:50). [b] à partir de* ***21b*** *en mélange : (E:Z) = (56:44). $LiAlH_4$ (1 éq), 24 h. [c] à partir de* ***21c*** *en mélange : (E:Z) = (63:37).*

Dans tous ces exemples, le diastéréoisomère majoritaire est de configuration (*E*). Notons que les diastéréoisomères n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur gel de silice, sauf pour l'alcool **22d**, mais les ratios diastéréoisomériques sont égaux ou supérieurs à 96:4. Là encore, le rendement isolé dépend de la volatilité de l'alcène monofluoré obtenu.

6. Réduction d'alcènes trifluorométhylés tétrasubstitués au $LiAlH_4$

Enfin, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'alcènes terminaux monofluorés par réduction diastéréosélective d'alcènes trifluorométhylés tétrasubstitués au $LiAlH_4$ (***Schéma 99***).



23

R^2 = CO_2Et, Me

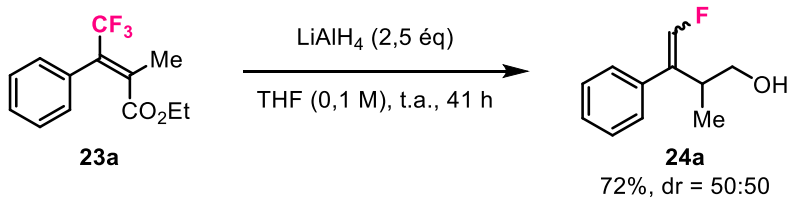
24

Schéma 99. *Réduction d'alcènes trifluorométhylés tétrasubstitués au $LiAlH_4$*

Nous étudierons d'abord la réduction d'un acrylate β-CF_3 tétrasubstitué puis celle d'un styrène α-CF_3 tétrasubstitué.

a. Réduction d'un acrylate β-CF_3 tétrasubstitué

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la réduction de l'acrylate β-CF_3 tétrasubstitué **23a** (***Schéma 100***). La réaction de **23a** avec 2,5 équivalents de $LiAlH_4$ dans le THF à température ambiante pendant 41 heures a directement donné le produit désiré **24a** avec un rendement de 72% mais une absence de diastéréosélectivité. Nous n'avons cependant pas effectué de test supplémentaire en vue d'améliorer ce ratio diastéréoisomérique.

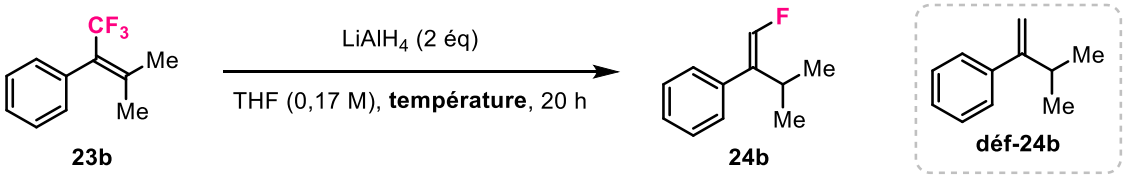


23a **24a**
72%, dr = 50:50

Schéma 100. *Réduction de l'acrylate β-CF_3 tétrasubstitué **23a** au $LiAlH_4$*

b. Réduction d'un styrène α-CF_3 tétrasubstitué

Dans un second temps, nous avons étudié la réduction du styrène α-CF_3 tétrasubstitué **23b** (***Tableau 38***). Un premier essai avec 2 équivalents de $LiAlH_4$ à température ambiante pendant 20 heures montre une absence totale de réactivité (entrée 1). Nous avons alors augmenté la température à 70 °C (entrée 2), mais seulement 25% de conversion sont observés. De plus, des traces du sous-produit défluoré **déf-24b** sont présentes. Néanmoins, le ratio diastéréoisomérique est bon.



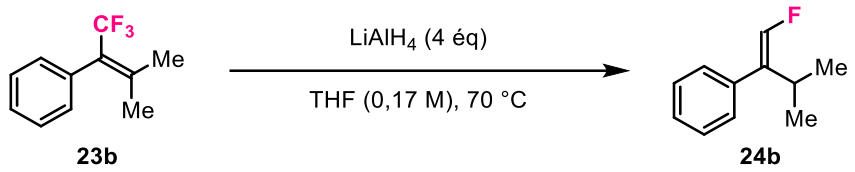
23b **24b** **déf-24b**

Entrée	Température (°C)	Conversion (%)	Ratio 24b:déf-24b[a]	Ratio *E*:*Z* de 24b[b]
1	t.a.	0	-	-
2	70	25	23:2	88:12

Tableau 38. *Influence de la température – [a] déterminé par RMN ^1H du brut. [b] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Afin d'améliorer la réactivité de la réaction, nous avons augmenté la quantité de $LiAlH_4$ à 4 équivalents (***Tableau 39***, entrée 1). De cette manière, la conversion passe à 90% mais l'alcène défluoré **déf-24b** est

présent à hauteur de 14%. Enfin, en doublant le temps de réaction (entrée 2), la conversion est quasi totale mais la quantité de **déf-24b** est aussi plus importante.



Entrée	Temps (h)	Conversion (%)	Ratio 24b:déf-24b[a]	Ratio *E*:*Z* de 24b[b]
1	24	90	76:14	88:12
2	48	99	77:22	88:12

Tableau 39. *Optimisation de la réaction – [a] déterminé par RMN ^{1}H du brut. [b] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Dans tous les cas, le ratio diastéréoisomérique reste identique à 88:12 et la littérature nous permet de confirmer que le diastéréoisomère majoritaire est celui de configuration (*E*).[126] Nous n'avons cependant pas poursuivi cette optimisation, par manque de temps. Il serait intéressant de refaire des tests en travaillant à température ambiante, ou du moins à une température inférieure au reflux, afin d'éviter au maximum la formation du sous-produit **déf-24b** (qui n'est pas séparable du produit **24b** par chromatographie sur gel de silice), et d'augmenter la quantité de $LiAlH_4$ et le temps de réaction pour peut-être observer de meilleures conversions en oléfine monofluorée **24b**.

A ce jour, les meilleures conditions pour la réduction du styrène α-CF_3 tétrasubstitué **23b** au $LiAlH_4$ restent donc celles décrites sur le ***Schéma 101***, qui permettent d'obtenir une conversion de 99% et un ratio diastéréoisomérique de 88:12 pour **24b**. Malheureusement, celui-ci est pollué par 22% de sous-produit non-fluoré **déf-24b**.

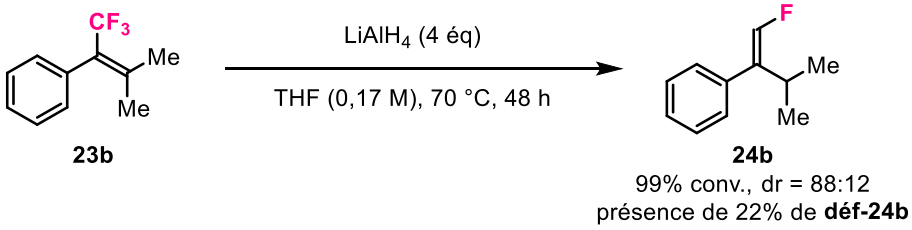


Schéma 101. *Meilleures conditions à ce jour pour la réduction du styrène α-CF_3 tétrasubstitué **23b** au $LiAlH_4$*

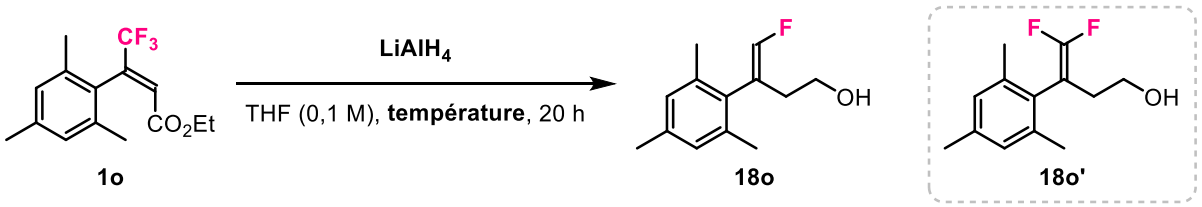
[126] Q. Liu, X. Shen, C. Ni, J. Hu, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 619-623.

7. Limites de la méthodologie

Avec cette méthodologie, il a été possible de réduire des substrats de type acrylates β-CF_3 et styrènes α-CF_3 di-, tri- et tétrasubstitués en vue de former des monofluoroalcènes terminaux de manière diastéréosélective. Cependant, certains substrats n'ont pas pu être réduits dans nos conditions.

a. Acrylates β-trifluorométhylés

Les acrylates β-CF_3 que nous avons testés n'ont pas pu tous être réduits. C'est le cas en particulier du substrat portant un groupement mésityle **1o**. En effet, dans les conditions que nous avons développé pour la réduction des acrylates β-CF_3 (***Tableau 40***, entrée 1) seul l'alcène difluoré **18o'** est formé. L'utilisation de 6 équivalents de $LiAlH_4$ ne favorisant pas la formation de **18o** (entrée 2), nous avons augmenté la température de la réaction (entrée 3). Malheureusement, un mélange des produits **18o** et **18o'** est obtenu. Nous n'avons pas poursuivi les essais pour ce substrat.



1o **18o** **18o'**

Entrée	$LiAlH_4$ (éq)	Température (°C)	Conversion (%)	Ratio 18o:18o'[a]
1	2,5	t.a.	100%	0:100
2	6	t.a.	100%	3:97
3	2,5	50	100%	45:55

Tableau 40. *Optimisation pour la réduction de l'acrylate β-CF_3 portant un groupement mésityle* ***1o*** *– [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Par la suite, nous avons tenté de réduire l'acrylate β-CF_3 aliphatique **1r** (***Schéma 102***). Avec 2,5 équivalents de $LiAlH_4$, à température ambiante ou à 50 °C, l'alcène monofluoré **18r** n'est jamais formé. En effet, il semble que seule la réduction de la double liaison et de l'ester se produit pour former majoritairement l'alcool **18r'**.

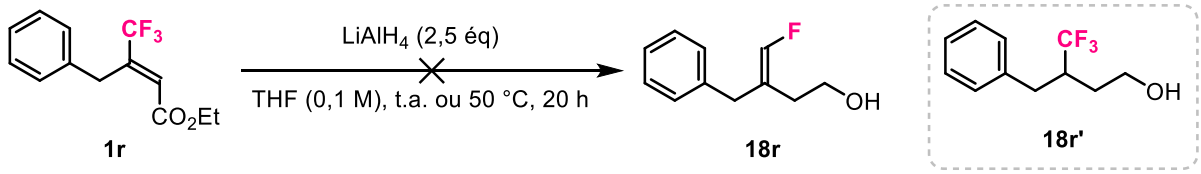
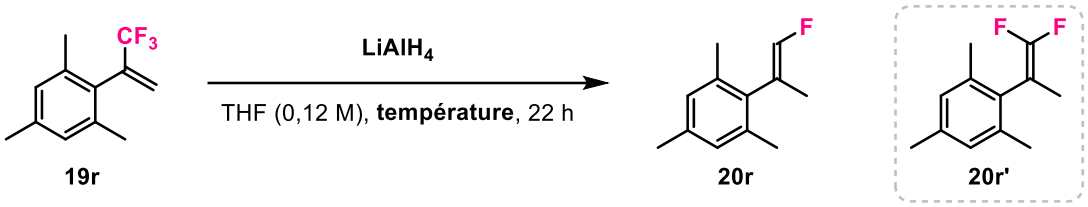


Schéma 102. *Réduction de l'acrylate β-CF_3 aliphatique* ***1r***

Le système conjugué offert par le cycle aromatique est donc essentiel pour la formation de l'alcène terminal monofluoré.

b. Styrène α-trifluorométhylé disubstitué et alcène α-trifluorométhylé aliphatique

Ici aussi le groupement mésityle s'est avéré être un frein pour la formation de monofluoroalcènes terminaux. En effet, le styrène α-CF_3 disubstitué portant un groupement mésityle **19r** n'a pas permis l'obtention du produit souhaité (***Tableau 41***). Avec un équivalent de $LiAlH_4$ à 70 °C pendant 22 heures (entrée 1), seulement 46% de conversion en l'alcène difluoré **20r'** sont observés. Avec 4 équivalents de $LiAlH_4$ à température ambiante la conversion chute à 21% (entrée 2). Enfin, lorsque le mélange réactionnel est au reflux (entrée 3), la conversion est totale mais le monofluoroalcène terminal **20r** n'est présent qu'à hauteur de 9%. Nous n'avons pas poursuivi cette optimisation, la difficulté résidant probablement dans une grande gêne stérique.

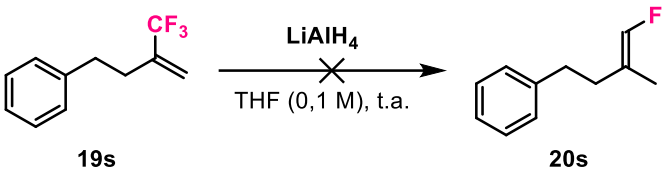


Entrée	$LiAlH_4$ (éq)	Température (°C)	Conversion (%)	Ratio 20r:20r'[a]
1	1	70	46	0:46
2	4	t.a.	21	0:21
3	4	70	100	9:91

Tableau 41. *Optimisation pour la réduction du styrène α-CF_3 portant un groupement mésityle* ***19r*** *– [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Nous avons ensuite tenté, en vain, de réduire l'alcène α-CF_3 aliphatique **19s** (***Tableau 42***). En effet, avec un équivalent de $LiAlH_4$ à température ambiante, la conversion est moyenne et seule la

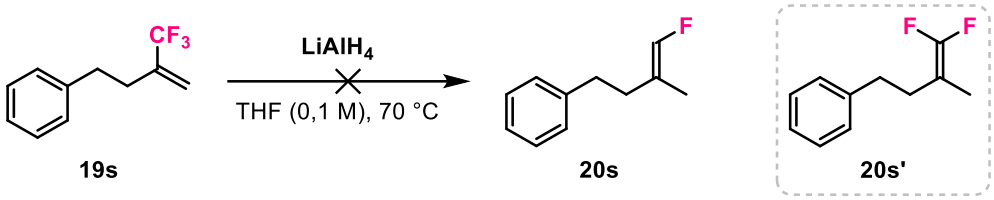
dégradation de **19s** est observée (entrée 1). En quadruplant la quantité de $LiAlH_4$ sur un temps de réaction plus court (entrée 2), la même remarque peut être faite.



Entrée	$LiAlH_4$ (éq)	Temps (h)	Conversion (%)	Remarque[a]
1	1	48	40	dégradation de **19s**
2	4	24	21	dégradation de **19s**

Tableau 42. *Optimisation de la réaction à température ambiante – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

En travaillant à 70 °C (***Tableau 43***), la conversion reste faible avec un équivalent de $LiAlH_4$ (entrée 1) et elle atteint 50% lorsque 4 équivalents de $LiAlH_4$ sont utilisés (entrée 2). Dans les deux cas, la dégradation du substrat de départ prédomine, mais nous apercevons cette fois-ci la présence du composé difluoré **20s'**. Enfin, en utilisant des conditions plus drastiques (entrée 3), la conversion passe à 70% mais aucune trace du produit désiré n'est visible. Le composé aliphatique **19s** n'est donc pas compatible avec nos conditions de réduction.



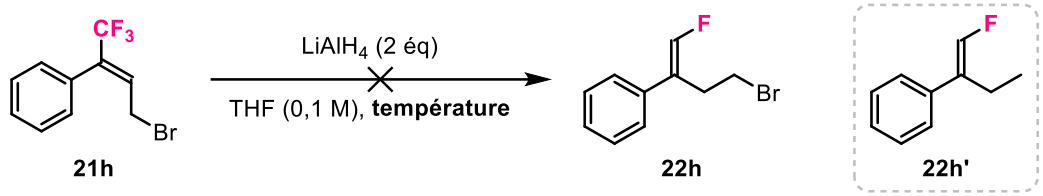
Entrée	$LiAlH_4$ (éq)	Temps (h)	Conversion (%)	Remarque[a]
1	1	24	22	dégradation + 3% de **20s'**
2	4	24	50	dégradation + 18% de **20s'**
3	8	48	70	dégradation + 37% de **20s'**

Tableau 43. *Optimisation de la réaction à 70 °C – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

c. Styrènes α-trifluorométhylés trisubstitués

Lors de l'étude du champ d'application pour la réduction des styrènes α-trifluorométhylés trisubstitués, tous les substrats testés ont permis la formation d'oléfines terminales monofluorées, mais quelques composés ont vu leurs structures modifiées à cause des conditions réductrices de réaction. C'est le cas par exemple du substrat **21h** portant un atome de brome en position allylique.

En effet, en présence de 2 équivalents de $LiAlH_4$ à température ambiante (***Tableau 44***, entrée 1), la conversion n'est que de 72% après 72 heures de réaction. Nous avons donc effectué cette transformation à 70 °C pour atteindre 100% de conversion (entrée 2). Cependant, nous nous sommes rendus compte que le produit très volatile formé était en fait l'alcène monofluoré **22h'**. Une débromation a donc eu lieu, et le produit **22h'** est finalement obtenu avec un rendement isolé de 45% et un ratio diastéréoisomérique de 93:7. Le produit bromé **22h** n'a jamais été observé.



Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Ratio 22h:22h'[a]
1	t.a.	72	81	0:81
2	70	16	100	0:100

Tableau 44. *Optimisation de la réduction du substrat portant un atome de brome en position allylique* ***21h*** *– [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

De la même manière, la réduction du substrat portant un alcool protégé par un groupement tosyle **21i** n'a pas permis la formation du produit **22i** (***Schéma 103***). Ici aussi le styrène β-monofluoré **22h'** est formé comme unique produit, avec une conversion de 100% et un ratio diastéréoisomérique de 99:1, après le clivage du groupement -OTs dans nos conditions.

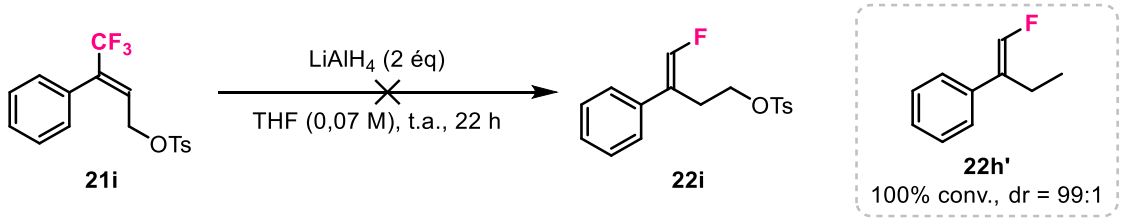


Schéma 103. *Réduction de l'alcool protégé par un groupement tosyle* ***21i***

Enfin, la réduction du substrat portant un alcool protégé par un groupement carbamate **21j** n'a pas permis la formation du produit **22j** (***Schéma 104***). En effet, dans les conditions de réaction, la déprotection de l'alcool a lieu pour finalement former le produit **22d** avec un rendement de 87% et un bon ratio diastéréoisomérique de 90:10.

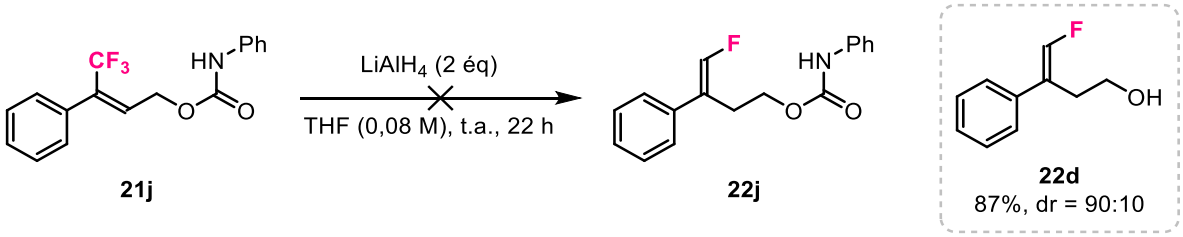


Schéma 104. *Réduction de l'alcool protégé par un groupement carbamate* ***21j***

d. Styrène β-trifluorométhylé

Après la réduction des styrènes α-CF_3, nous avons voulu étendre la méthode aux styrènes β-CF_3. Malheureusement, en utilisant le styrène β-CF_3 disubstitué **25** comme substrat modèle, aucune réactivité n'est observée avec un équivalent de $LiAlH_4$, que ce soit à température ambiante ou à 70 °C. Les essais n'ont pas été poursuivis.

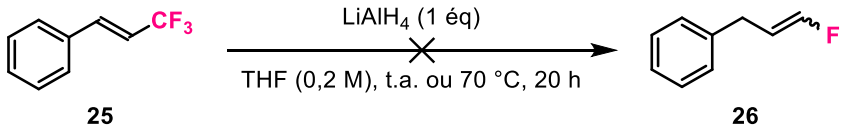
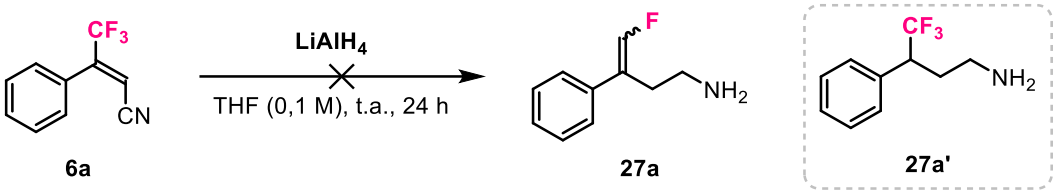


Schéma 105. *Tests de réduction du styrène β-CF_3* ***25***

Cet exemple montre l'importance pour le groupement trifluorométhyle de se trouver en position adjacente d'un système aromatique.

e. Groupement nitrile sur l'oléfine

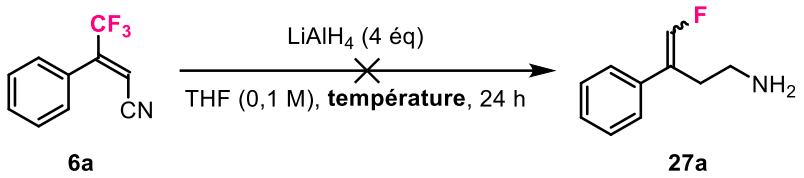
Nous avons par la suite tenté d'étendre cette méthodologie à la réduction d'alcènes trifluorométhylés portant différents groupements électroattracteurs, avec en premier lieu le groupement nitrile (molécule **6a**). Un premier essai avec 2 équivalents de $LiAlH_4$ à température ambiante (***Tableau 45***, entrée 1) nous indique que le seul produit fluoré formé est **27a'** et correspond à la réduction conjointe de la double liaison et de la fonction nitrile. Nous avons ensuite augmenté progressivement la quantité de $LiAlH_4$ (entrées 2-3) mais le résultat reste identique.



Entrée	$LiAlH_4$ (éq)	Conversion (%)	Ratio 27a:27a'[a]
1	2	100	0:100
2	4	100	0:100
3	8	100	0:100

Tableau 45. *Influence de la quantité de $LiAlH_4$ – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Nous avons alors étudié l'influence de la température (***Tableau 46***), sans pouvoir là encore observer l'oléfine monofluorée **27a**, malgré une réaction menée à 90 °C (entrée 2).

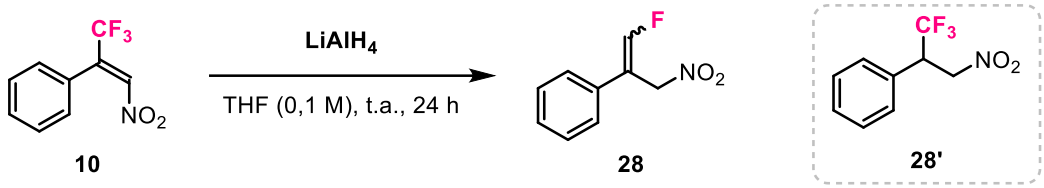


Entrée	Température (°C)	Conversion (%)	Ratio 27a:27a'[a]
1	t.a.	100	0:100
2	90	100	0:100

Tableau 46. *Influence de la température – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

f. Groupement nitro sur l'oléfine

Ensuite, la fonction nitrile a été remplacée par le groupement nitro (**10**). Un premier essai avec 2,5 équivalents de $LiAlH_4$ à température ambiante (***Tableau 47***, entrée 1) nous indique que le seul produit fluoré formé semble être **28'** et correspondrait à la réduction de l'alcène (nous n'avons pas réussi à isoler ce sous-produit, qui est soit très volatile soit instable sur le gel de silice). Nous avons ensuite augmenté progressivement la quantité de $LiAlH_4$ (entrées 2-3), mais seule une trace de produit désiré **28** a été observée avec 4 équivalents de $LiAlH_4$ (entrée 2).

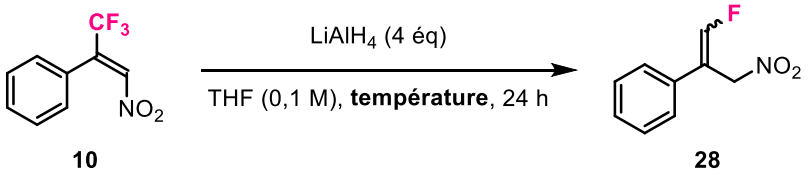


10 28 28'

Entrée	$LiAlH_4$ (éq)	Conversion (%)	Ratio 28:28'[a]
1	2,5	100	0:100
2	4	100	2:98
3	8	100	0:100

Tableau 47. *Influence de la quantité de $LiAlH_4$ – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Nous avons alors étudié l'influence de la température (***Tableau 48***). A 90 °C, ce ne sont encore que quelques traces de **28** qui sont visibles, avec toujours la formation quasi exclusive d'un sous-produit qui semble correspondre à **28'**.



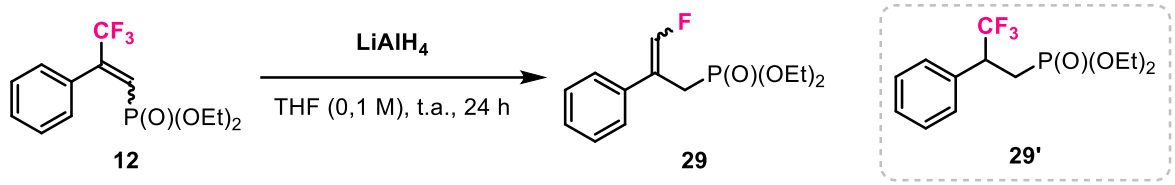
10 28

Entrée	Température (°C)	Conversion (%)	Ratio 28:28'[a]
1	t.a.	100	2:98
2	90	100	2:98

Tableau 48. *Influence de la température – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

g. Groupement phosphonate sur l'oléfine

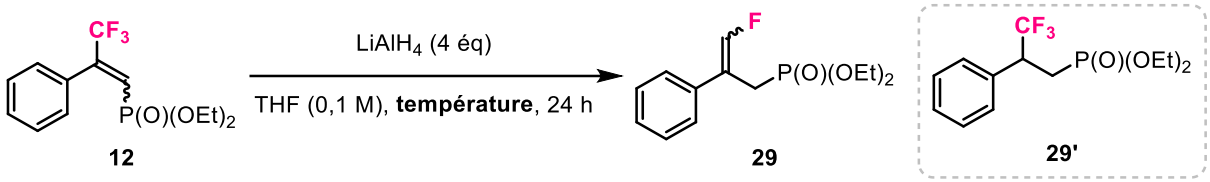
L'oléfine **12** portant un groupement -$P(O)(OEt)_2$ a été soumise à nos conditions de réduction au $LiAlH_4$ (***Tableau 49***). Avec 2,5 équivalents de $LiAlH_4$ (entrée 1), seul le sous-produit trifluorométhylé **29'** est formé. En augmentant la quantité de $LiAlH_4$ (entrées 2-3), il est possible de former le monofluoroalcène désiré **29** en mélange avec **29'**, en proportions quasi équivalentes. Le ratio diastéréoisomérique est modeste dans le premier cas (entrée 2) et il est légèrement meilleur avec 8 équivalents de $LiAlH_4$ (entrée 3), même si dans ces essais le substrat de départ **12** est un mélange de diastéréoisomères (ratio (E:Z) = 65:35). Les produits **29** et **29'** n'étant pas séparables par chromatographie sur gel de silice, il est donc indispensable d'aboutir à la formation exclusive du produit **29**.



Entrée	$LiAlH_4$ (éq)	Conversion (%)	Ratio 29:29'[a]	Ratio dias de 29[a]
1	2,5	100	0:100	-
2	4	100	41:59	58:42
3	8	100	43:57	70:30

Tableau 49. *Influence de la quantité de $LiAlH_4$ – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

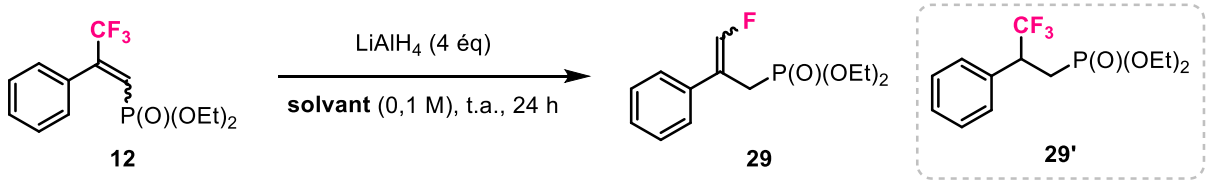
C'est pour cela que nous avons étudié l'effet de la température sur la transformation (***Tableau 50***). A 90 °C (entrée 2), la conversion est totale mais le ratio **29**:**29'** augmente drastiquement en faveur de **29'**.



Entrée	Température (°C)	Conversion (%)	Ratio 29:29'[a]
1	t.a.	100	41:59
2	90	100	7:93

Tableau 50. *Influence de la température – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Nous avons alors étudié l'influence du solvant (***Tableau 51***). Le THF (entrée 1) reste le meilleur solvant pour cette transformation, puisqu'en présence d'éther diéthylique (entrée 2) seulement 17% de composé **29** sont formés.

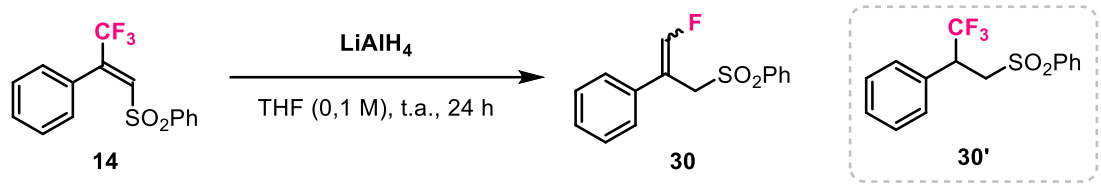


Entrée	Solvant	Conversion (%)	Ratio 29:29'[a]
1	THF	100	41:59
2	Et_2O	100	17:83

Tableau 51. *Influence du solvant – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

h. Groupement sulfone sur l'oléfine

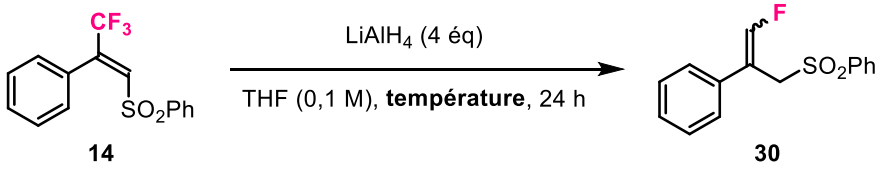
En dernier lieu, nous avons tenté de réduire l'oléfine **14** qui porte un groupement -SO_2Ph. Un premier essai avec 2,5 équivalents de $LiAlH_4$ (***Tableau 52***, entrée 1) a permis uniquement la formation du sous-produit trifluorométhylé **30'**. Lorsque 4 puis 8 équivalents de $LiAlH_4$ sont utilisés (entrées 2-3) il est possible d'obtenir environ 30% d'alcène monofluoré **30**, en mélange avec **30'**. Là encore les deux produits ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice, d'où l'intérêt de former exclusivement le composé **30**. Notons par ailleurs que les ratios diastéréoisomériques sont excellents (entrées 2-3).



Entrée	$LiAlH_4$ (éq)	Conversion (%)	Ratio 30:30'[a]	Ratio diastéréoisomérique de 30[a]
1	2,5	100	0:100	-
2	4	100	30:70	94:6
3	8	100	32:68	> 99:1

Tableau 52. *Influence de la quantité de $LiAlH_4$ – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

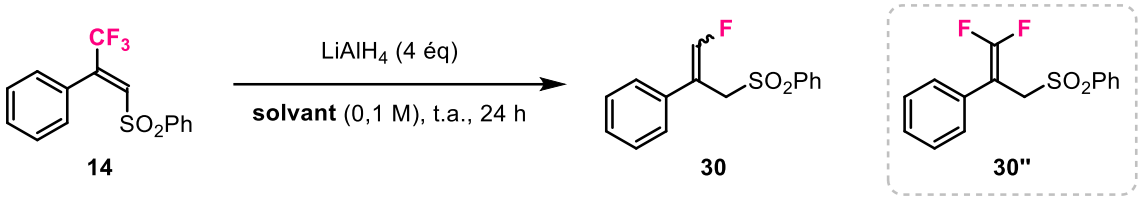
Nous avons alors étudié l'influence de la température (***Tableau 53***). Une température de 90 °C engendre une légère diminution de la quantité de produit **30** (entrée 2) bien que le ratio diastéréoisomérique reste excellent.



Entrée	Température (°C)	Conversion (%)	Ratio 30:30'[a]	Ratio diastéréoisomérique de 30[a]
1	t.a.	100	30:70	94:6
2	90	100	24:76	> 99:1

Tableau 53. *Influence de la température – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

Nous avons finalement réalisé un essai en remplaçant le THF par l'Et_2O (***Tableau 54***). Dans ce cas, le produit majoritairement formé est le sous-produit trifluorométhylé **30'**, et une faible quantité d'alcène difluoré **30''** a pu être observée (entrée 2). Le produit désiré n'est pas présent.



Entrée	Solvant	Conversion (%)	Ratio 30:30':30''[a]
1	THF	100	30:70:0
2	Et_2O	100	0:90:10

Tableau 54. *Influence du solvant – [a] déterminé par RMN ^{19}F du brut.*

i. Styrène α-CF_2CO_2Et

Enfin, un dernier essai sur le styrène α-CF_2CO_2Et **31** a été effectué en vue de former cette fois-ci un alcène tétrasubstitué monofluoré (**32**). Malheureusement, après 22 heures de réaction (***Schéma 106***), le produit **32** n'est pas observé : les analyses RMN ^1H et ^{19}F du brut montrent d'une part l'absence de fonction alcène, d'autre part l'absence totale d'atome de fluor. Cette piste n'a donc pas été poursuivie, les conditions dégradant probablement le substrat **31**.

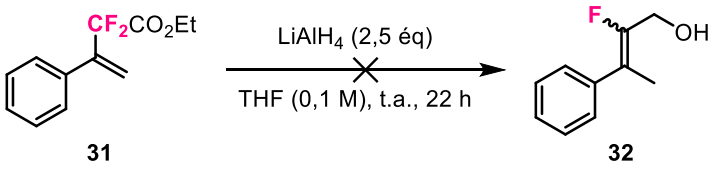


Schéma 106. *Test avec le styrène α-CF_2CO_2Et* ***31***

Nous avons donc montré que certains alcènes trifluorométhylés ne permettaient pas, dans le cadre de notre méthodologie, de former les monofluoroalcènes terminaux désirés. C'est le cas notamment des substrats portant un groupement mésityle, mais aussi des alcènes aliphatiques et des styrènes β-CF_3. Certains groupements protecteurs de la fonction alcool ont aussi été altérés. Enfin, il n'a pas été possible d'étendre notre méthode à la réduction d'alcènes trifluorométhylés portant des groupements électroattracteurs autre que la fonction ester, ni de former un alcène monofluoré tétrasubstitué à partir d'un styrène α-CF_2CO_2Et.

8. Etudes mécanistiques

Dans cette partie, nous mettons en avant les études mécanistiques que nous avons menées afin de mieux comprendre le processus et de proposer un mécanisme plausible pour cette réaction.

a. Influence de la géométrie du substrat de départ

Nous avons dans un premier temps étudié l'influence de la géométrie du substrat de départ sur la transformation, et plus précisément sur le ratio diastéréoisomérique du produit obtenu. Nous avons soumis d'une part l'acrylate β-CF_3 **1j** de configuration (*E*) et d'autre part l'acrylate β-CF_3 **1j** de configuration (*Z*) à nos conditions de réduction (***Schéma 107***). De cette manière, nous constatons que les rendements sont similaires mais surtout que les ratios diastéréoisomériques du produit **18j** sont identiques dans les deux cas, avec le diastéréoisomère majoritaire de configuration (*E*).

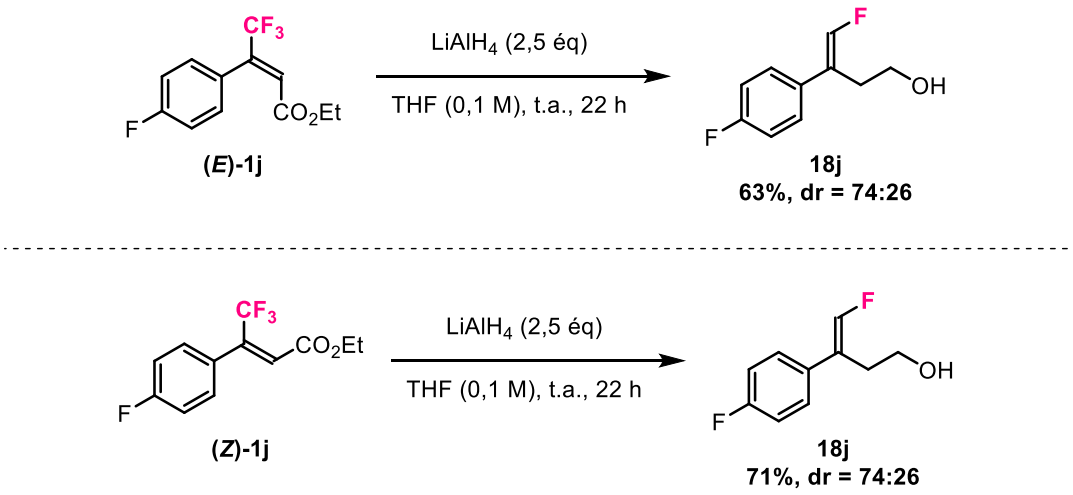


Schéma 107. *Comparaison du résultat obtenu à partir de* ***(E)-1j*** *ou* ***(Z)-1j***

Ainsi, la géométrie du substrat de départ n'a pas d'influence sur le ratio diastéréoisomérique de l'oléfine monofluorée formée. Ceci explique pourquoi les substrats sous forme de mélanges de diastéréoisomères étaient bien tolérés lors de l'étude des champs d'application (III.3.b. et III.5.b) et pourquoi le ratio diastéréoisomérique du produit final n'en était pas altéré.

b. Etude des intermédiaires réactionnels

Nous nous sommes ensuite intéressés à la détermination des intermédiaires réactionnels produits pendant la réduction. Dans un premier temps, nous avons voulu vérifier si un styrène α-CF_2H pouvait être une espèce intermédiaire de la réaction. Le styrène α-CF_2H **33** a donc été soumis aux conditions de réduction avec $LiAlH_4$ (***Schéma 108***). Le monofluoroalcène souhaité **20d** a été formé avec un rendement de 68%. Il faut cependant noter que le ratio diastéréoisomérique est ici de 56:44 alors qu'il est de 95:5 pour le même produit formé à partir du styrène α-CF_3 **19d** (voir ***Schéma 95***). Cette perte de diastéréosélectivité nous permet donc d'affirmer que le styrène α-CF_2H **33** n'est pas un intermédiaire réactionnel pour cette transformation.

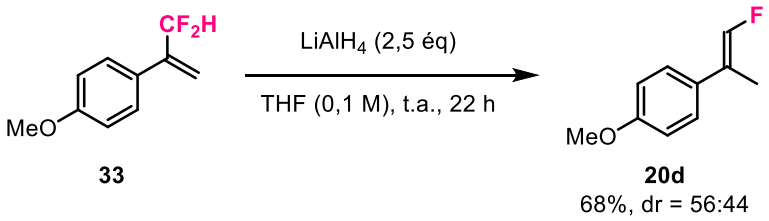


Schéma 108. *Réduction du styrène α-CF_2H* ***33*** *au $LiAlH_4$*

Dans un deuxième temps, nous avons réussi à isoler l'intermédiaire de la réaction formé lors de la réduction du styrène α-CF_3 **19d** (***Schéma 109***). En effet, nous avions remarqué durant la phase d'optimisation qu'il était nécessaire de chauffer le mélange à 70 °C pendant 24 heures pour former le monofluoroalcène dans le cas des substrats portant un groupement électrodonneur (III.4.a.iii.). En effectuant la réaction à température ambiante pendant 8 heures, nous avons donc réussi à isoler l'oléfine β,β-difluorée **20d'** avec un rendement de 98%. Afin de vérifier qu'il s'agit bien de l'intermédiaire réactionnel, nous avons réengagé **20d'** en présence de $LiAlH_4$ (***Schéma 109***). Le produit désiré **20d** est formé avec 100% de conversion et un ratio diastéréoisomérique identique à celui que nous attendions (95:5).

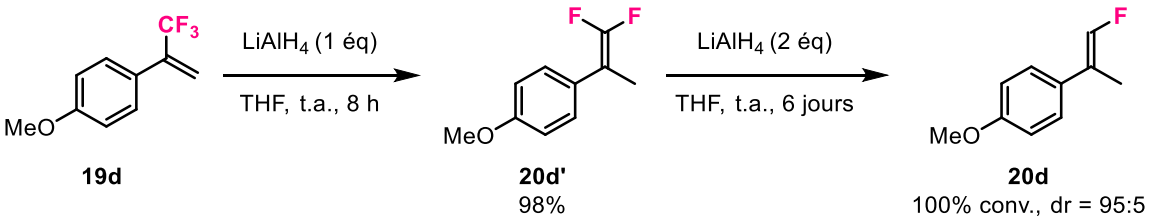
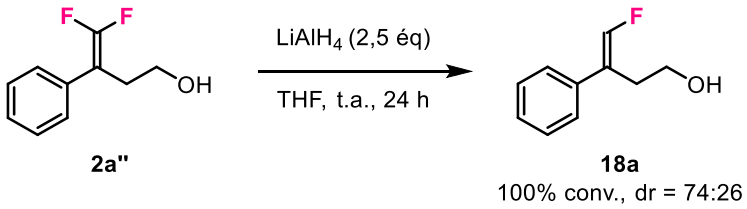


Schéma 109. *Isolation et réengagement de l'intermédiaire réactionnel* ***20d'***

Nous pouvons donc confirmer que l'intermédiaire réactionnel formé lors de la réduction des styrènes α-CF_3 au $LiAlH_4$ est un styrène β,β-difluoré semblable à **20d'**, et nous souhaitons maintenant montrer

que l'alcène difluoré **2a''** est également l'espèce intermédiaire impliquée dans la réduction des acrylates β-CF_3 au $LiAlH_4$ (***Schéma 110***). Pour cela, nous avons soumis **2a''** à nos conditions de réductions (**2a''** est synthétisé par réduction de l'acrylate β-CF_3 **1a** au DIBAL-H). Le monofluoroalcène attendu **18a** est formé avec une conversion de 100% et un ratio diastéréoisomérique identique à celui obtenu lors de la réduction de **1a** au $LiAlH_4$ (voir ***Schéma 91***).



2a'' **18a**
100% conv., dr = 74:26

Schéma 110. *Réengagement de l'intermédiaire réactionnel **2a''***

Ainsi, l'intermédiaire réactionnel impliqué dans la réduction des acrylates β-CF_3 au $LiAlH_4$ est aussi un alcène difluoré semblable à **2a''**.

c. Réaction avec du $LiAlD_4$

Dans cette partie, nous effectuons des expériences en utilisant du $LiAlD_4$ afin de mieux comprendre le mécanisme de l'hydrodéfluoration (***Schéma 111***). La réduction du styrène α-CF_3 **19j** en présence de $LiAlD_4$ engendre la formation exclusive du composé **[D]-20j** (structure déterminée par comparaison des spectres RMN ^1H de **20j** et **[D]-20j**).[127] Celui-ci nous montre clairement qu'un atome de deutérium est incorporé sur la position terminale de l'alcène et qu'un second est introduit en position allylique.

[127] Voir l'annexe n° 4 pour la comparaison des spectres RMN ^1H de **20j**, **[D]-20j**, **18a** et **[D]-18a**.

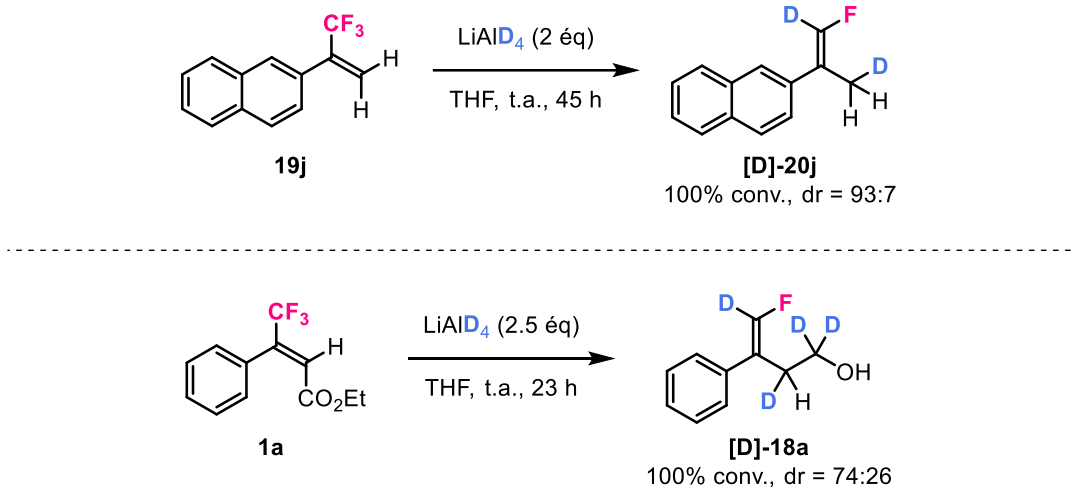


Schéma 111. *Réduction des substrats **19j** et **1a** en présence de $LiAlD_4$*

De la même manière, nous avons réduit l'acrylate β-CF_3 **1a** en présence de $LiAlD_4$ (***Schéma 111***). La molécule **[D]-18a** est formée. La comparaison des spectres RMN ^1H de **18a** et **[D]-18a** nous informe qu'un atome de deutérium est incorporé sur la position terminale de l'alcène et qu'un second est introduit en position allylique, tout comme pour **[D]-20j**. Enfin, les deux atomes de deutérium insérés sur le carbone portant la fonction hydroxyle correspondent à la réduction de l'ester.

d. Proposition de mécanisme

A partir de toutes ces données, nous sommes maintenant en mesure de proposer le mécanisme suivant (***Schéma 112***) : premièrement, une hydroalumination du substrat **19** se produit et forme le dérivé **A**. S'ensuit alors l'élimination d'un fluorure qui fournit l'espèce intermédiaire *gem*-difluorée **20'**, que nous avions pu isoler précédemment (III.8.b.). La régiosélectivité concernant l'incorporation de l'hydrure est appuyée par les expériences effectuées avec le $LiAlD_4$ (III.8.c). Une seconde étape d'hydroalumination a lieu à partir de **20'** pour former le dérivé **B**, qui est lui-même impliqué dans la dernière étape de ce mécanisme, à savoir l'élimination stéréosélective d'un fluorure. Le produit final **20** est alors formé et le diastéréoisomère majoritaire est de configuration (*E*).

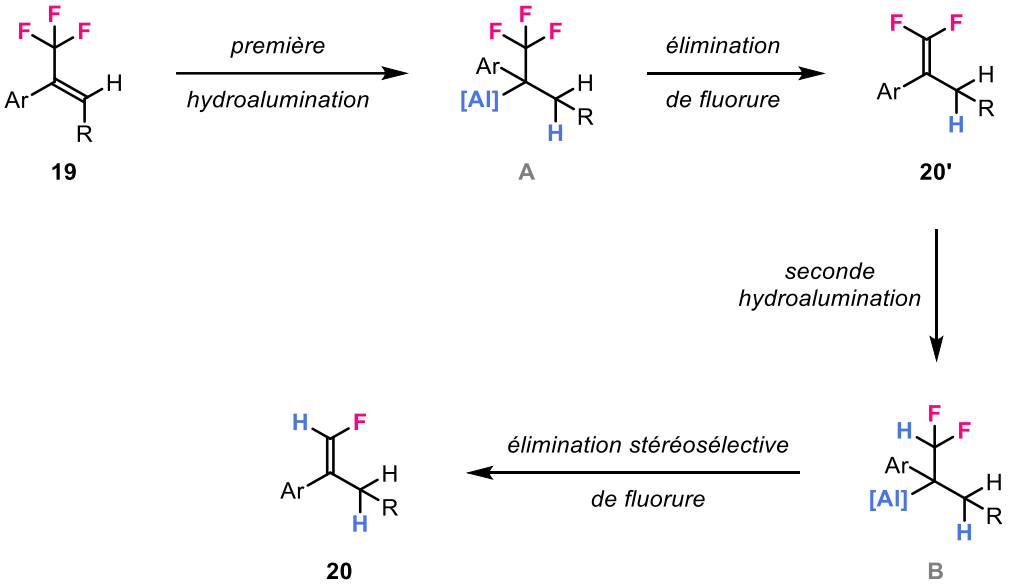


Schéma 112. *Mécanisme proposé*

Quant à la stéréosélectivité observée, l'explication qui suit peut être proposée. Sont représentées sur le ***Schéma 113*** les projections de Newman des différents conformères de **B** potentiellement impliqués dans l'élimination antipériplanaire du fluorure. Nous pouvons alors remarquer que le modèle **B-1** menant à la formation du diastéréoisomère (*Z*) met en avant une répulsion électronique entre l'atome de fluor et le cycle aromatique, ce qui n'est pas le cas avec le modèle **B-2**.[112,128] Ce dernier serait donc favorisé, ce qui expliquerait la formation préférentielle du diastéréoisomère (*E*).

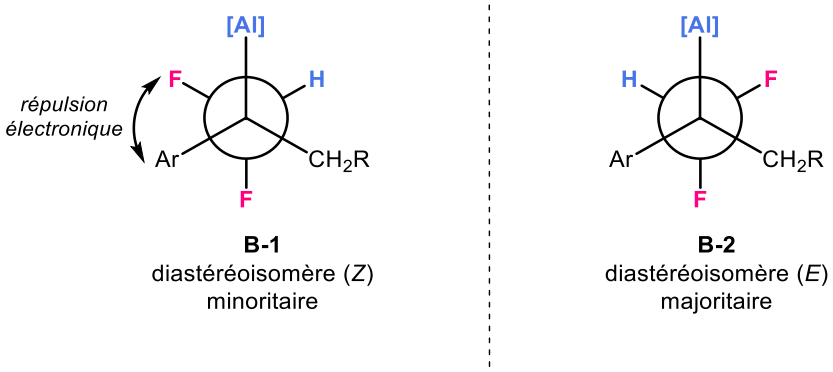


Schéma 113. *Projections de Newman de l'intermédiaire* ***B***

[128] a) G. Jin, J. Zhang, W. Wu, S. Cao, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *168*, 240-246. b) S.-L. Xie, X.-Y. Cui, X.-T. Gao, F. Zhou, H.-H. Wu, J. Zhou, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3678-3682.

9. Conclusion

Au cours de ce projet, nous nous sommes intéressés à la synthèse diastéréosélective de divers alcènes terminaux monofluorés par hydrodéfluoration d'oléfines di-, tri- et tétrasubstituées portant un groupement trifluorométhyle, en présence de $LiAlH_4$ (***Schéma 114***). L'intérêt de cette méthodologie réside d'une part dans la nouveauté de l'approche : il s'agit du premier exemple de synthèse de monofluoroalcènes terminaux à partir d'un motif trifluorométhyle. D'autre part, l'utilisation d'un seul réactif très peu onéreux, le $LiAlH_4$, ainsi que la synthèse des substrats par des réactions classiques comme l'oléfination de Wittig en font une méthode attractive.

De cette manière, nous avons pu réduire des acrylates β-CF_3 mais aussi des styrènes α-CF_3 di- et trisubstitués. 37 exemples ont ainsi été obtenus avec des rendements corrects à excellents (en fonction de la volatilité des produits) et de très bons ratios diastéréoisomériques pouvant atteindre 99:1. Enfin, la réduction d'une oléfine trifluorométhylée tétrasubstituée a d'autant plus souligné l'efficacité de ce procédé. Il a aussi été possible d'augmenter l'échelle de la réaction tout en conservant d'excellents résultats, et les limites de la réduction ont été étudiées. Des études mécanistiques ont par la suite été entreprises en vue d'étudier et de proposer un mécanisme pour cette réaction, en plus de donner une explication plausible pour la formation préférentielle du diastéréoisomère (*E*). Pour finir, ces travaux ont fait l'objet d'une publication.[129]

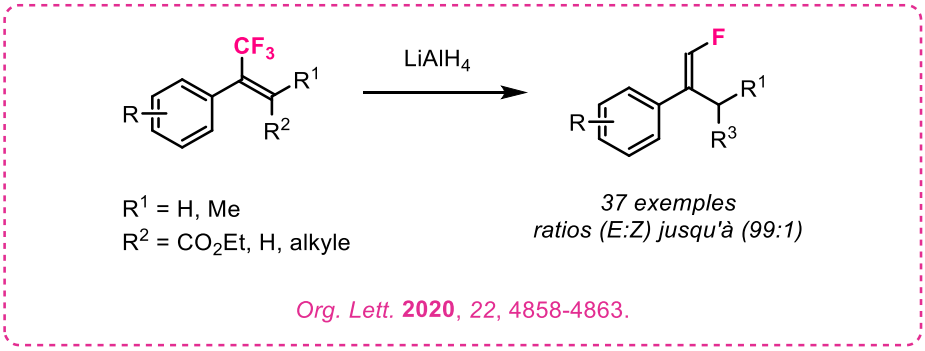


Schéma 114. *Synthèse diastéréosélective d'alcènes terminaux monofluorés*

[129] P. Poutrel, X. Pannecoucke, P. Jubault, T. Poisson, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4858-4863.

IV. Conclusion

La chimie du fluor constituant de nos jours un sujet de grand intérêt pour les chimistes organiciens, nous nous sommes intéressés, dans le cadre de cette thèse, à deux groupements fluorés d'intérêts : le groupement trifluorométhyle et le motif monofluoroalcène.

Notre intérêt s'est tout d'abord porté vers la synthèse d'esters et de nitriles β-trifluorométhylés énantioenrichis par une approche catalytique énantiosélective. En effet, nous avons réduit des acrylates et des acrylonitriles β-CF_3 en formant *in-situ* un hydrure de cuivre chiral (***Schéma 115***). Il s'agit ici d'une addition-1,4 d'hydrure sur un accepteur de Michael. La méthode s'est avérée très efficace et attractive de par l'utilisation d'un sel de cuivre peu onéreux et d'une source d'hydrure « verte », le PMHS. L'atout majeur de cette réduction réside dans sa grande tolérance fonctionnelle.

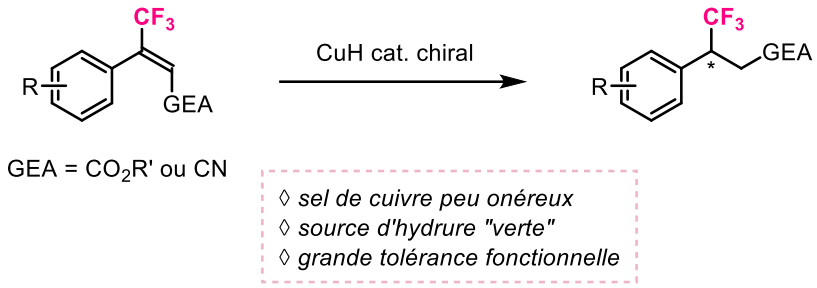


Schéma 115. *Projet 1 : synthèse énantiosélective d'esters et de nitriles β-trifluorométhylés*

De cette manière, nous avons pu former 21 synthons chiraux portant un groupement trifluorométhyle avec de bons rendements (jusqu'à 99%) et d'excellents excès énantiomériques compris entre 90 et 98% (***Schéma 116***). Des post-fonctionnalisations ont également été réalisées sans altérer l'excès énantiomérique, et la réaction fonctionne tout aussi bien à plus grande échelle. Par la suite, des études mécanistiques ont été entreprises afin de confirmer le mécanisme de la réaction, et la configuration absolue du centre stéréogène des esters β-CF_3 a été déterminée par analyse cristallographique aux rayons X d'un des composés. Enfin, les limites de cette méthodologie ont été étudiées. Ce projet a fait l'objet d'une première publication et présente la première méthode générale d'accès à des dérivés nitriles β-trifluorométhylés énantioenrichis.

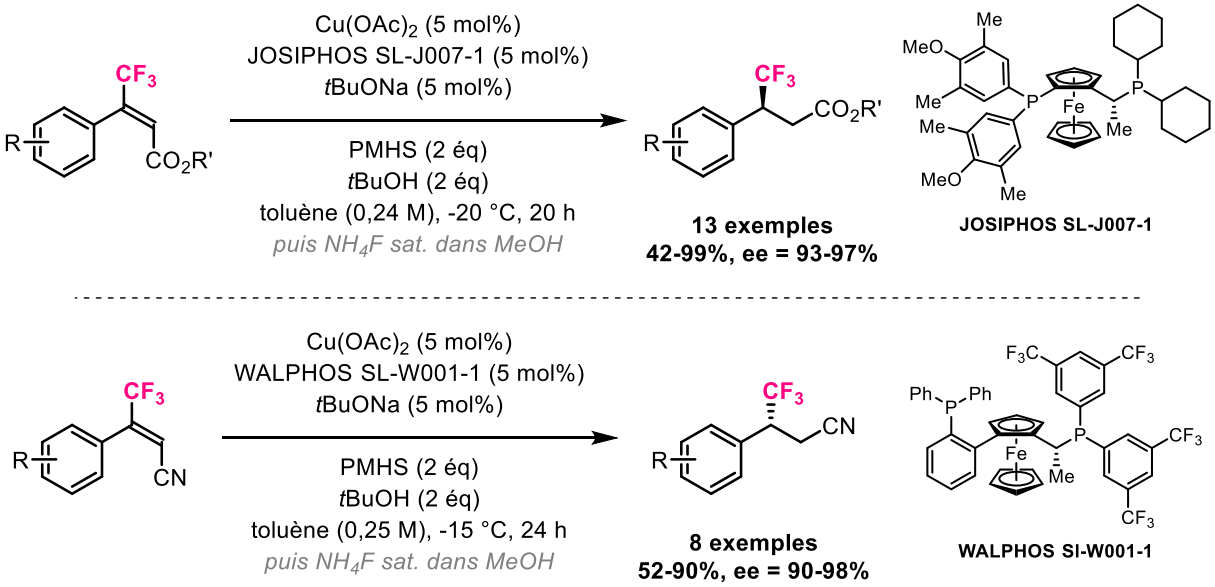


Schéma 116. *Réduction d'acrylates et d'acrylonitriles β-CF_3 via la formation in-situ d'un hydrure de cuivre chiral*

Suite à ce premier projet, nous avons tenté de complexifier la réaction en effectuant une réduction-1,4 catalytique asymétrique d'acrylates β-CF_3 en tandem avec une addition électrophile (***Schéma 117***). Pour cela, le *t*BuOH a été remplacé par une autre source électrophile ; le NBS. De cette façon, le produit formé doit posséder deux centres stéréogènes adjacents contrôlés, car l'étape d'addition électrophile devrait être diastéréosélective. N'ayant cependant pas réussi à former plus de 30% du produit désiré, nous n'avons pas poursuivi ce sujet.

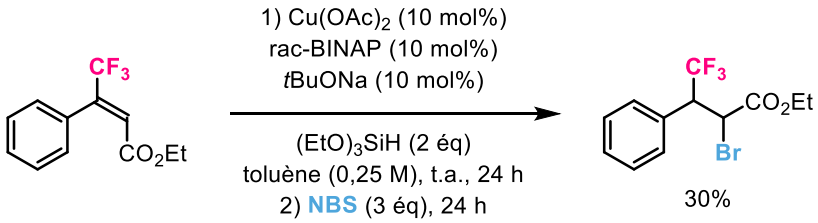


Schéma 117. *Réduction-1,4 catalytique asymétrique en tandem avec une addition électrophile à partir d'un acrylate β-CF_3*

Pour le futur, il peut être envisagé d'étendre la réduction-1,4 catalytique asymétrique en présence de CuH aux acrylates β-CF_2H. En effet, une optimisation effectuée au laboratoire a rapidement montré d'excellents résultats : un premier exemple a été obtenu avec un rendement de 74% et un excès énantiomérique de 99,5%. Il serait aussi intéressant d'élargir cette réduction-1,4 à des alcènes β-CF_2H portant d'autres groupements électroattracteurs, comme les fonctions nitrile, nitro, sulfone ou

phosphonate (***Schéma 118***). Enfin, Le groupement -CF_2H pourrait être aussi remplacé par un groupement -CFH_2 ou par un -F.

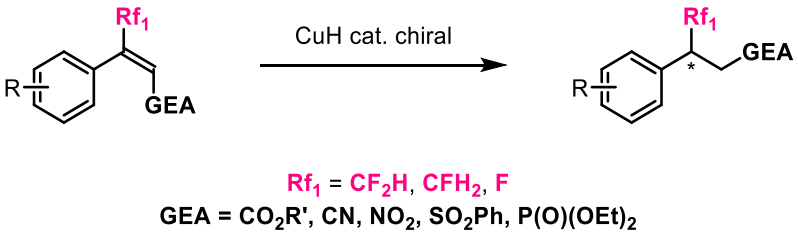


Schéma 118. *Première perspective envisagée : synthèse énantiosélective de dérivés β-CF_2H, β-CFH_2 et β-F*

Une autre extension de ce travail consisterait en la réduction-1,2 catalytique asymétrique au CuH de cétones et d'imines portant un groupement -CF_3, -CF_2H ou -CFH_2 (***Schéma 119***). Des alcools tertiaires et des amines secondaires énantiopurs portant un groupement fluoré seraient alors obtenus.

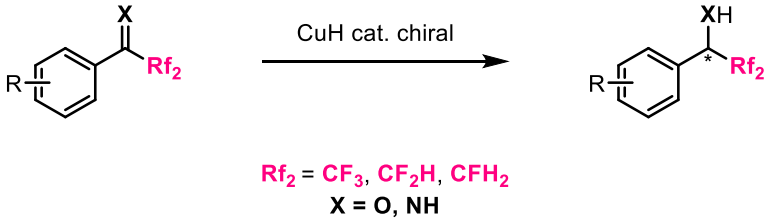


Schéma 119. *Deuxième perspective envisagée : synthèse énantiosélective d'alcools tertiaires et d'imines secondaires α-CF_3, α-CF_2H et α-CFH_2*

Dans un second temps, suite à un résultat imprévu obtenu lors d'une réaction menée au laboratoire dans le cadre de ce premier projet, nous nous sommes intéressés à la synthèse diastéréosélective de divers alcènes terminaux monofluorés par hydrodéfluoration d'oléfines di-, tri- et tétrasubstituées portant un groupement trifluorométhyle, en présence de $LiAlH_4$ (***Schéma 120***). L'intérêt de cette méthode réside non seulement dans son efficacité, mais aussi dans sa simplicité à mettre en œuvre : l'utilisation d'un seul réactif, le $LiAlH_4$, peu onéreux, et des substrats facilement accessibles par des réactions classiques d'oléfination. Il s'agit de plus du premier exemple de synthèse de monofluoroalcènes terminaux à partir d'un groupement trifluorométhyle.

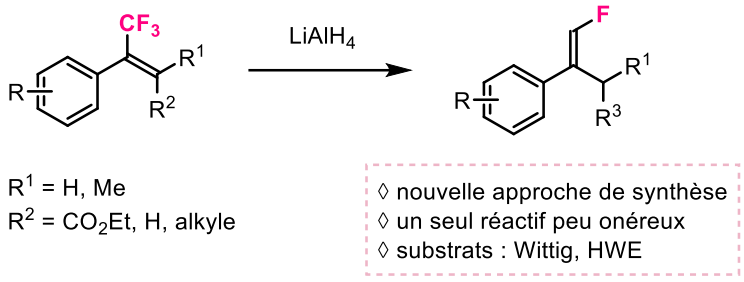


Schéma 120. *Second projet : synthèse diastéréosélective d'alcènes terminaux monofluorés*

Nous avons ainsi pu réduire des acrylates β-CF_3 et des styrènes α-CF_3 di-, tri- et tétrasubstitués (***Schéma 121***). Les 37 produits synthétisés ont été obtenus avec globalement de bons rendements et des ratios diastéréoisomériques bons à excellents. Là aussi, la réaction a fonctionné à plus grande échelle et les limites de la méthodologie ont été étudiées. Le produit majoritairement formé a été déterminé comme étant le diastéréoisomère de configuration (*E*), et des études mécanistiques nous ont permis de proposer un mécanisme pour cette transformation. Enfin, ces travaux ont fait l'objet d'une deuxième publication.

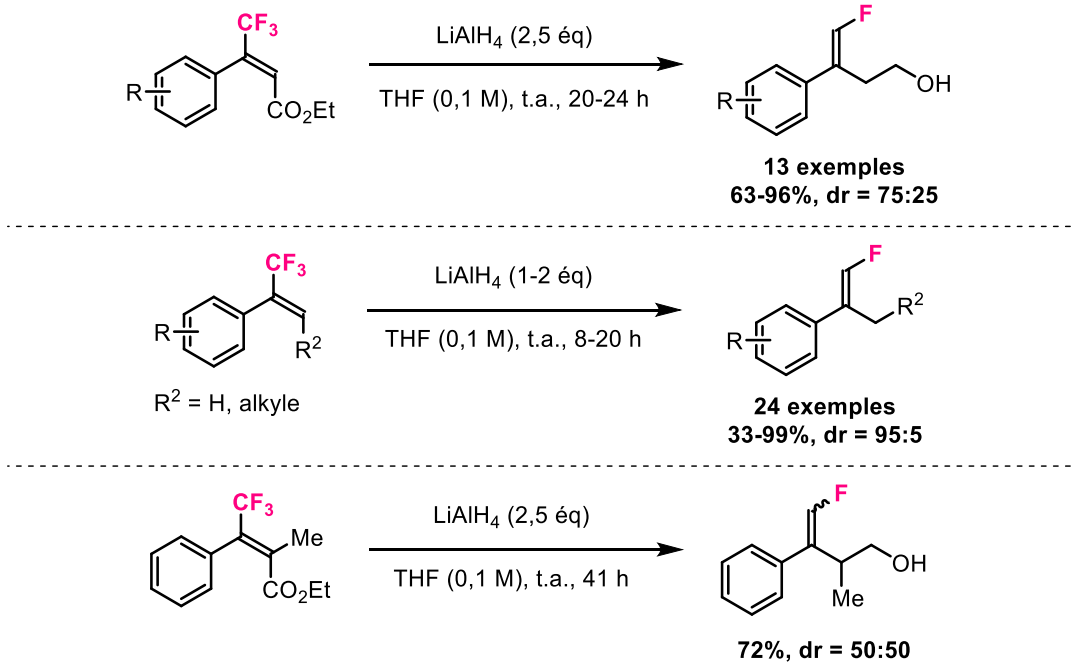


Schéma 121. *Réduction diastéréosélective d'acrylates β-CF_3 et de styrènes α-CF_3 di-, tri- et tétrasubstitués au $LiAlH_4$*

V. Experimental section

Section A. General information

All reactions were carried out using oven dried glassware and magnetic stirring under argon or nitrogen atmosphere unless otherwise stated. When needed, reactions were heated with an oil bath or cooled with a cryostat. Tetrahydrofuran and toluene were distilled from sodium and benzophenone and dichloromethane was distilled from calcium hydride. Lithium aluminum hydride 95% in powder was purchased from Fisher Scientific and was stored in a glovebox. Other solvents and commercially available reagents were purchased from standard chemical suppliers (Sigma Aldrich, Fisher Scientific, VWR and Fluorochem) and used as received without further purification unless otherwise stated.

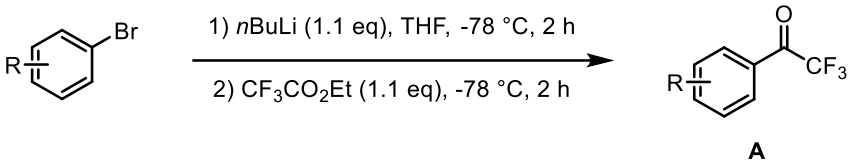
Column chromatographies were carried out using silica gel (40-63 µm) supplied by VWR and analytical thin layer chromatographies performed on pre-coated silica gel aluminium plates (60 F_{254} from Merck) were visualized by UV light (254 nm) and/or stained with $KMnO_4$. When needed, flash chromatographies were performed with a BIOTAGE Isolera One instrument. When needed, reversed-phase chromatographies were performed with an Interchim PuriFlash 215 instrument with a PDA detector using C18 silica gel (50 µm) supplied by Interchim.

^{1}H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz) and ^{19}F (282 MHz) NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 300 in $CDCl_3$ unless otherwise noted. Chemical shifts δ are quoted in ppm relatively to the residual solvent peak for $CDCl_3$ (δ_H = 7.26 ppm and δ_C = 77.16 ppm) or C_6D_6 (δ_H = 7.16 ppm and δ_C = 128.06 ppm) or relatively to the external standard $CFCl_3$ (δ_F = 0.0 ppm). Coupling constants *J* are expressed in hertz and the following abbreviations for multiplicities are used: s for singlet, br s for broad singlet, d for doublet, t for triplet, q for quartet, h for heptuplet, dd for doublet of doublets, td for triplet of doublets, qd for quartet of doublets and m for multiplet.

High performance liquid chromatographies were performed on a ThermoFisher UHPLC system Ultimate RSLC with a PDA detector with columns with chiral stationary phase from Daicel (250 mm x 4.6 mm, 5 µm particle size). Optical rotations were recorded on a PerkinElmer Polarimeter 341 at 20 °C in chloroform. IR spectra were recorded on a PerkinElmer spectrum 100 and melting points were recorded on a Stuart SMP3 melting point apparatus. HRMS were recorded with a Waters LCP Premier XR spectrometer with a TOF analyzer. Crystallographic analysis was recorded with a Bruker SMART APEX diffractometer with a CCD area detector.

Section B. Synthesis of starting materials

General procedure for the synthesis of -CF_3 ketones **A**:



A

Commercially available aryl bromide were used.

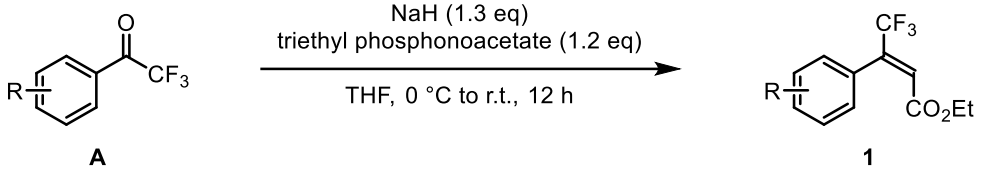
A dry round bottom flask was loaded with aryl bromide (10 mmol) and freshly distilled tetrahydrofuran (30 mL). After cooling to -78 °C, *n*BuLi (11 mmol, 2.5 M in hexanes) was added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 2 hours. Then, CF_3CO_2Et (11 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for 2 additional hours at -78 °C. After warming to room temperature, the reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl (30 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford the product **A**.

Ketones **A1a**, **A1b**, **A1c**, **A1d**, **A1f**, **A1g**, **A1h**, **A1i**, **A1j**, **A1k**, **A1n**, **A1o**, **A1r**, **A1t**, **A1u**, **A6g**, **A6h**, **A19c**, **A19e**, **A19p** and **A19q** were either synthesized following the above procedure or were purchased from Sigma Aldrich, Fisher Scientific or Fluorochem and used as supplied. Ketone **A1e** was synthesized according to the literature.[130]

-CF_2H ketone **A16a** was synthesized following the above procedure using CF_2HCO_2Et and data were in agreement with previous report.[131]

[130] E. Emer, J. Twilton, M. Tredwell, S. Calderwood, T. L. Collier, B. Liégault, M. Taillefer, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6004-6007.
[131] S. Stavber, M. Zupan, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5022-5025.

General procedure for the synthesis of β-CF_3 acrylates **1**:



A **1**

A dry round bottom flask was loaded with NaH (13 mmol) and freshly distilled tetrahydrofuran (40 mL). It was cooled to 0 °C and triethyl phosphonoacetate (12 mmol) was slowly added to the mixture, which was then allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. Ketone **A** (10 mmol) was then added dropwise to the mixture and it was stirred at room temperature for 10 hours. After quenching at 0 °C with a saturated solution of NH_4Cl (40 mL), the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford the product **1**.

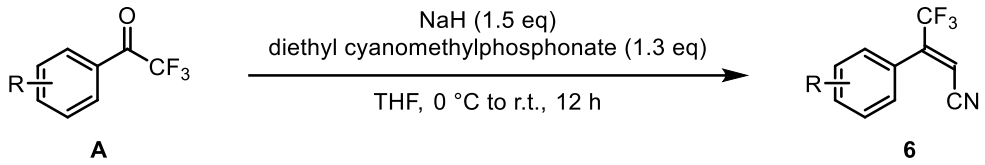
β-CF_3 acrylates **1a**, **1b**, **1c**, **1d**, **1e**, **1f**, **1g**, **1h**, **1i**, **1j**, **(*Z*)-1j**, **1k**, **1n**, **1p**, **1r**, **1t**, and **1u** were synthesized following the above procedure and data were in agreement with previous reports. β-CF_3 acrylates **1l**, **1m** and **23a** were synthesized according to the literature.[132]

β-CF_2H acrylate **16a** was synthesized following the above procedure using -CF_2H ketone **A16a** and data were in agreement with previous report.[133]

[132] For **1a**: M. Kimura, T. Yamazaki, T. Kitazume, T. Kubota, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4651-4654. For **1b** and **1u**: Y. Chen, L. Huang, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5925-5929. For **1c**, **1d** and **1g**: T. Konno, T. Takehana, M. Mishima, T. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3545-3550. For **1e**, **1h**, **1i**, **1j**, **1k**, **1l** and **1m**: see reference 92. For **1f** and **1n**: R.-Q. Pan, P.-A. Wang, M.-Z. Deng, *Heteroatom Chemistry* **2002**, *13*, 287-290. For **(*Z*)-1j**: S. Fassbender, J. B. Metternich, R. Gilmour, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 724-727. For **1p** and **1t**: see reference 129. For **1r**: P. L. Coe, M. Markou, J. C. Tatlow, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 113-118. For **23a**: see reference 87a.

[133] T. Nihei, N. Iwai, T. Matsuda, T. Kita, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5912-5915.

General procedure for the synthesis of β-CF_3 acrylonitriles **6**:

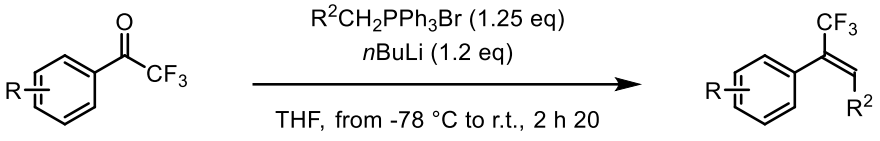


A **6**

A dry round bottom flask was loaded with NaH (15 mmol) and freshly distilled tetrahydrofuran (40 mL). It was cooled to 0 °C and diethyl cyanomethylphosphonate (13 mmol) was slowly added to the mixture, which was then allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. Ketone **A** (10 mmol) was then added dropwise to the mixture and it was stirred at room temperature for 10 hours. After quenching at 0 °C with a saturated solution of NH_4Cl (40 mL), the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford the product **6**.

β-CF_3 acrylonitriles **6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6e**, **6f**, **6g**, **6h** and **(*Z*)-6b** were synthesized following the above procedure and data were in agreement with previous reports.[134]

General procedure for the synthesis of α-CF_3 styrenes **19** & **21**:



A **19/21**

A dry round bottom flask was loaded with R'CH_2PPh_3Br (12.5 mmol) and freshly distilled tetrahydrofuran (30 mL). After cooling to 0 °C, *n*BuLi (12 mmol, 2.5 M in hexanes) was added dropwise and the mixture was stirred at 0 °C for 20 minutes. After cooling to -78 °C, ketone **A** (10 mmol) dissolved in THF (5 mL) was added dropwise. The mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred for 2 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl (30 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried

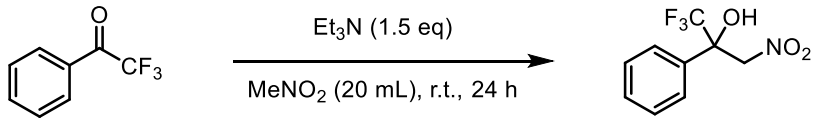
[134] For **6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6e**, **6f**, **6g**, **6h**: see reference 92. For **(*Z*)-6b**: see reference 83.

over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford the product **19**/**21**.

α-CF_3 styrene **19a** was purchased from Fluorochem and used as supplied. α-CF_3 styrenes **19b**, **19c**, **19d**, **19e**, **19f**, **19g**, **19h**, **19i**, **19j**, **19k**, **19l**, **19m**, **19n**, **19o**, **19p**, **19q**, **21a**, **21b**, and **21c** were synthesized following the above procedure and data were in agreement with previous reports. **21d**, **21e**, **21f**, and **21g** were synthesized according to the literature.[135]

Tetrasubstituted α-CF_3 styrene **23b** was synthetized following the above procedure using Me_2CHPPh_3Br and data were in agreement with previous report.[136]

Procedure for the synthesis of **10**:

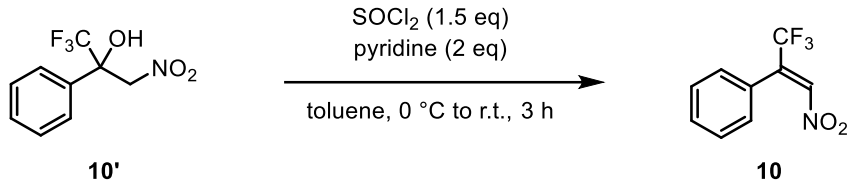


A1a **10'**

A dry round bottom flask was loaded with ketone **A1a** (10 mmol) and $MeNO_2$ (20 mL). Et_3N (15 mmol) was added dropwise at room temperature and the mixture was stirred for 24 hours. The resulting mixture was quenched with a 1M HCl solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (80 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was used in the next step without any further purification.

[135] For **19b** and **19n**: K. M. Koshy, D. Roy, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 357-363. For **19c** and **19e**: Y. Li, B. Zhao, K. Dai, D.-H. Tu, B. Wang, Y.-Y. Wang, Z.-T. Liu, Z.-W. Liu, J. Lu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5684-5690. For **19d**, **19h** and **19l**: O. Kobayashi, D. Uraguchi, T. Yamakawa, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 591-594. For **19f** and **19k**: T. A. Hamlin, C. B. Kelly, R. M. Cywar, N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1145-1155. For **19g**, **19i** and **19j**: R.-Q. Pana, X.-X. Liua, M.-Z. Deng, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *95*, 167-170. For **19m**: B. Jiang, Y. Xu, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7336-7340. For **19o**, **19p**, **19q**, **21a**, **21b**, **21c**, **21e**, **21f**, and **21g**: see reference 129. For **21d**: V. Bizet, X. Pannecoucke, J.-L. Renaud, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 56-61.

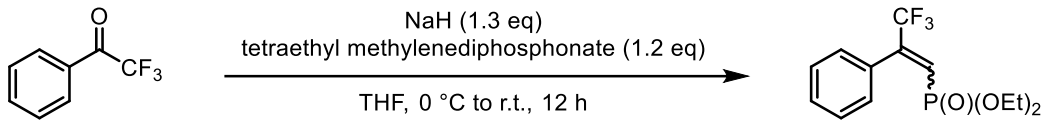
[136] M. Shimizu, T. Fujimoto, X. Liu, H. Minezaki, T. Hata, T. Hiyama, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9811-9823.



10' **10**

A dry round bottom flask was loaded with compound **10'** (10 mmol) and freshly distilled toluene (30 mL). It was cooled to 0 °C and $SOCl_2$ (15 mmol) was added dropwise. Pyridine (20 mmol) was added dropwise to the mixture which was then allowed to warm to room temperature and stirred for 3 hours. After quenching with water (30 mL), the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10) to afford the product **10** (54% yield, 1.17 g). Data were in agreement with previous report.[137]

Procedure for the synthesis of **12**:

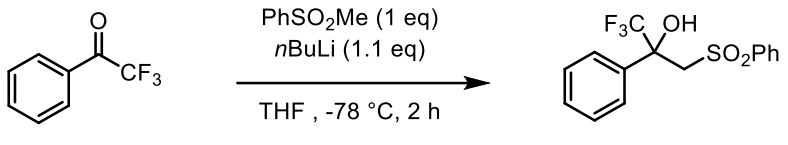


A1a **12**

A dry round bottom flask was loaded with NaH (13 mmol) and freshly distilled tetrahydrofuran (40 mL). It was cooled to 0 °C and tetraethyl methylenediphosphonate (12 mmol) was slowly added to the mixture, which was then allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. Ketone **A1a** (10 mmol) was then added dropwise to the mixture and it was stirred at room temperature for 10 hours. After quenching at 0 °C with a saturated solution of NH_4Cl (40 mL), the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel (PE:EtOAc, 50:50) to afford the product **12** as a mixture of both diastereomers (69% yield, 2.13 g, d.r. = 65:35). Data were in agreement with previous report.[138]

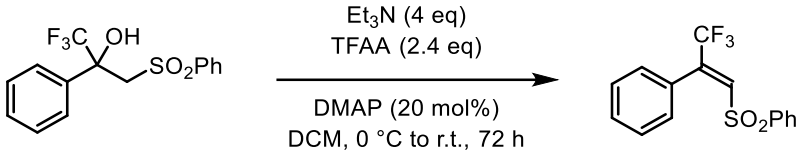
[137] I. Ibáñez, M. Kaneko, Y. Kamei, R. Tsutsumi, M. Yamanaka, T. Akiyama, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6903-6909.
[138] T. Konno, A. Morigaki, K. Ninomiya, T. Miyabe, T. Ishihara, *Synthesis* **2008**, *4*, 564-572.

Procedure for the synthesis of **14**:



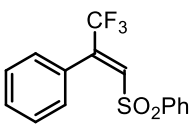
A1a (1.1 eq) **14'**

A dry round bottom flask was loaded with $PhSO_2Me$ (10 mmol) and freshly distilled THF (40 mL). It was cooled to -78 °C and *n*BuLi (11 mmol) was added dropwise. It was stirred at -78 °C for 30 minutes. Then, ketone **A1a** (11 mmol) was added dropwise at -78 °C and the mixture was stirred at -78 °C for 1 hour and a half. After warming to room temperature, the resulting mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl (40 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was used in the next step without any further purification.



14' **14**

A dry round bottom flask was loaded with compound **14'** (10 mmol), DMAP (0.20 mmol) and freshly distilled dichloromethane (25 mL). It was cooled to 0 °C and Et_3N (40 mmol) was slowly added, then TFAA (24 mmol) was slowly added. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 72 hours. After quenching with a saturated solution of NH_4Cl (30 mL), the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford the product **14**.

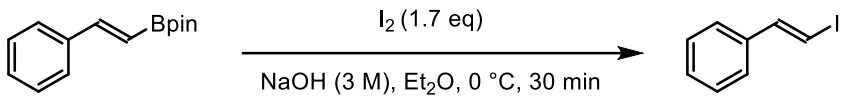


14

(*E*)-(3,3,3-trifluoro-1-(phenylsulfonyl)prop-1-en-2-yl)benzene 14: obtained as a yellow liquid (94% yield, 2.94 g) after column chromatography on silica gel (cyclohexane:Et_2O, from 100:0 to 75:25). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.55 (m, 3H), 7.46-7.31 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz,

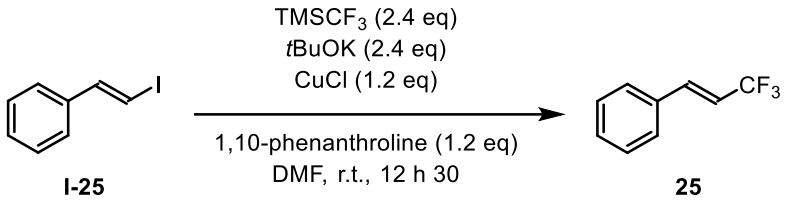
$CDCl_3$): δ 139.5-139.4 (m), 136.8-136.4 (m, 2C), 134.2-134.1 (m), 130.2, 129.3, 129.2, 128.4, 128.1, 127.8, 121.8 (q, *J* = 275.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -68.4 ppm; **IR** (neat): ν 3060, 1448, 1324, 1251, 1180, 1167, 1134, 1083, 699, 685, 608, 577, 548, 515 cm^{-1}.

Procedure for the synthesis of β-CF_3 styrene **25**:



Bpin-25 **I-25**

A dry round bottom flask was loaded with compound **Bpin-25** (5.2 mmol) and diethyl ether (6 mL). It was cooled to 0 °C and a 3 M NaOH solution (5.2 mL) was added dropwise. Then, I_2 (8.7 mmol) diluted in diethyl ether (23 mL) was added dropwise to the mixture at 0 °C and the mixture was stirred for 30 minutes. After warming to room temperature, the reaction was quenched with a saturated solution of $Na_2S_2O_3$ (30 mL), the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10) to afford the product **I-25** (94% yield, 1.13 g). Data were in agreement with previous report.[139]



I-25 **25**

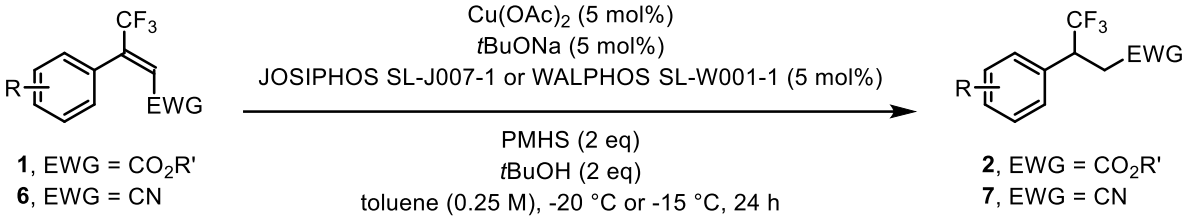
A dry round bottom flask was loaded CuCl (5.9 mmol), *t*BuOK (11.8 mmol) and DMF (10 mL). It was stirred at room temperature for 5 minutes, then $TMSCF_3$ (11.8 mmol) was added and the mixture was stirred for 10 additional minutes. 1,10-phenanthroline (5.9 mmol) was added and the mixture was stirred for 15 minutes. Then, compound **I-25** (4.9 mmol) diluted in DMF (5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (20 mL) and washed with brine (6 x 30 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column

[139] J. Szyling, A. Franczyk, P. Pawluć, B. Marciniec, J. Walkowiak, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3207-3215.

chromatography on silica gel (100% pentane) to afford the product **25** (72% yield, 0.60 g). Data were in agreement with previous report.[140]

Section C. Enantioselective synthesis of beta-trifluoromethylated esters and nitriles

General procedure:

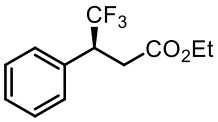


A dry tube under inert atmosphere was loaded with $Cu(OAc)_2$ (0.025 mmol), *t*BuONa (0.025 mmol) and JOSIPHOS SL-J007-1 or WALPHOS SL-W001-1 (0.025 mmol). Freshly distilled toluene (1.5 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. The mixture was then cooled to -20 or -15 °C and PMHS (1 mmol) was added. In a second tube **1** or **6** (0.5 mmol) was mixed with *t*BuOH (1 mmol) and toluene (0.5 mL) and this solution was slowly added to the reaction mixture at -20 or -15 °C, which was then allowed to stir for 24 hours at -20 or -15 °C. The reaction was quenched with a saturated solution of NH_4F in methanol (0.5 mL) and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for a minimum of 6 hours. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL), washed with brine (10 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford the product **2** or **7**.

Note: racemic samples were synthesized using rac-BINAP.

[140] J. Yin, Y. Li, R. Zhang, K. Jin, C. Duan, *Synthesis* **2014**, *46*, 607-612.

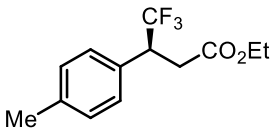
Characterization:



2a

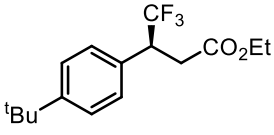
Ethyl (*S*)-4,4,4-trifluoro-3-phenylbutanoate 2a: obtained as a yellow liquid (85% yield, 105 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.45 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: +28.6 (c = 1.2, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.30 (m, 5H), 4.16-3.99 (m, 2H), 3.97-3.84 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 15.0 & 6.0 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 16.5 & 10.5 Hz, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.1, 133.9 (q, *J* = 1.8 Hz), 129.1, 128.9, 128.6, 126.5 (q, *J* = 278.0 Hz), 61.1, 46.3 (q, *J* = 27.8 Hz), 34.6 (q, *J* = 2.3 Hz), 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.8 ppm; **IR** (neat): ν 2981, 1738, 1259, 1153, 1106, 1053, 1023, 758, 699 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{12}H_{14}F_3O_2$ $[M+H]^+$: 247.0946, found: 247.0947 (0.4 ppm); **Enantiomeric excess**: 97%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralcel OJ-H column (*n*-heptane:MTBE:EtOH, 90:7.5:2.5, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 213 nm), t_R 11.2 min (major), t_R 13.0 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.

(*R*)-2a: obtained from **(*E*)-1a** with JOSIPHOS SL-J007-2. **$[\alpha]_D^{20}$**: -28.5 (c = 1.1, $CHCl_3$); **Enantiomeric excess**: 98%.



2b

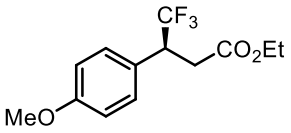
Ethyl (*S*)-4,4,4-trifluoro-3-(*p*-tolyl)butanoate 2b: obtained as a pale yellow liquid (83% yield, 108 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.52 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: +24.7 (c = 1.1, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (q, *J* = 9 Hz, 4H), 4.16-3.97 (m, 2H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 16.5 & 4.5 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 15.0 & 9.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.2, 138.4, 130.9 (q, *J* = 1.8 Hz), 129.5, 128.9, 126.6 (q, *J* = 277.8 Hz), 61.1, 45.9 (q, *J* = 27.8 Hz), 34.6 (q, *J* = 2.0 Hz), 21.2, 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -71.0 ppm; **IR** (neat): ν 2978, 1741, 1261, 1153, 1105, 1052, 1024, 782 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{13}H_{16}F_3O_2$ $[M+H]^+$: 261.1102, found: 261.1111 (3.4 ppm); **Enantiomeric excess**: 97%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralcel OJ-H column (*n*-heptane:*i*PrOH:EtOH, 98:1:1, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 210 nm), t_R 9.3 min (minor), t_R 10.2 min (major). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.



2c

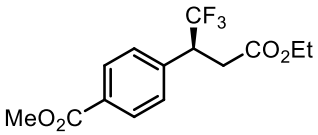
Ethyl (*S*)-3-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-4,4,4-trifluorobutanoate 2c: obtained as a pale yellow liquid (80% yield, 121 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.59 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**:

+26.5 (c = 1.4, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.14-3.96 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 15.0 & 6.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 15.0 & 9.0 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3, 151.5, 130.8 (q, *J* = 1.5 Hz), 128.7, 126.6 (q, *J* = 277.8 Hz), 125.7, 61.1, 45.8 (q, *J* = 27.5 Hz), 34.7-34.6 (m, 2C), 31.4, 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.9 ppm; **IR** (neat): ν 2968, 1741, 1261, 1156, 1106, 1053, 1024 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{16}H_{22}F_3O_2$ $[M+H]^+$: 303.1572, found: 303.1574 (0.8 ppm); **Enantiomeric excess**: 97%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IA column (*n*-heptane:*i*PrOH, 95:5, 15 °C, 1 $mL.min^{-1}$, 220 nm), t_R 3.6 min (major), t_R 3.9 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.



2d

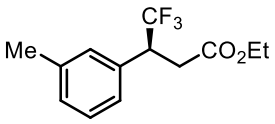
Ethyl (*S*)-4,4,4-trifluoro-3-(4-methoxyphenyl)butanoate 2d: obtained as a pale yellow liquid (90% yield, 125 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.28 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: +27.1 (c = 1.0, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.23 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 4.13-3.97 (m, 2H), 3.93-3.80 (m, 4H), 3.00 (dd, *J* = 15.0 & 6.0 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 15.0 & 9.0 Hz, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.2, 159.8, 130.1, 126.6 (q, *J* = 278.0 Hz), 125.7 (q, *J* = 1.8 Hz), 114.2, 61.1, 55.3, 45.5 (q, *J* = 27.8 Hz), 34.7 (q, *J* = 2.0 Hz), 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -71.2 ppm; **IR** (neat): ν 2981, 1738, 1517, 1303, 1247, 1180, 1152, 1104, 1031, 829, 757 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{13}H_{15}F_3O_3$ $[M]^+$: 276.0973, found: 276.0981 (3.1 ppm); **Enantiomeric excess**: 96%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IA column (*n*-heptane:*i*PrOH, 98:2, 15 °C, 1 $mL.min^{-1}$, 220 nm), t_R 5.7 min (major), t_R 6.4 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.



2e

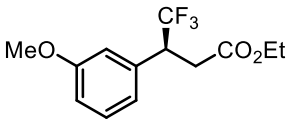
Methyl (*S*)-4-(4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-4-oxobutan-2-yl)benzoate 2e: obtained as a yellow oil (79% ^{19}F NMR yield) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.19 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05-8.01 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.16-3.94 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 16.5 & 4.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 15.0 & 9.0 Hz, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.8, 166.7, 138.8 (q, *J* = 1.8 Hz), 130.6, 130.1, 129.2, 126.2 (q, *J* = 278.0 Hz), 61.3, 52.4, 46.2 (q, *J* = 27.8 Hz), 34.3 (q, *J* = 2.3 Hz), 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.5 ppm; **IR** (neat): ν 2960, 1725, 1279, 1257, 1156, 1107, 1022, 769 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{14}H_{16}F_3O_4$ $[M+H]^+$: 305.1001, found: 305.0998 (-0.8 ppm); **Enantiomeric excess**: 96%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IB column (*n*-

heptane:MTBE:EtOH, 99:0.75:0.25, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 220 nm), t_R 13.4 min (minor), t_R 25.1 min (major). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.



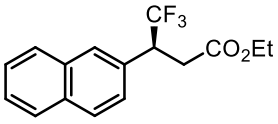
2f

Ethyl (*S*)-4,4,4-trifluoro-3-(*m*-tolyl)butanoate 2f: obtained as a yellow liquid (87% yield, 114 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.48 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: +24.9 (c = 1.3, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 3H), 4.16-3.98 (m, 2H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 16.5 & 4.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 15.0 & 9.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.2, 138.5, 133.8 (q, *J* = 1.8 Hz), 129.8, 129.4, 128.7, 126.6 (q, *J* = 278.0 Hz), 126.0, 61.1, 46.2 (q, *J* = 27.5 Hz), 34.6 (q, *J* = 2.3 Hz), 21.5, 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.8 ppm; **IR** (neat): ν 2980, 1739, 1260, 1151, 1107, 1054, 1025, 784, 771, 704 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{13}H_{16}F_3O_2$ $[M+H]^+$: 261.1102, found: 261.1097 (-2.0 ppm); **Enantiomeric excess**: 95%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IE column (*n*-heptane:EtOH, 99.75:0.25, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 220 nm), t_R 6.1 min (major), t_R 7.2 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.



2g

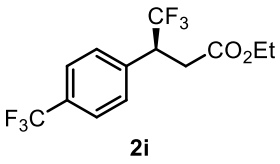
Ethyl (*S*)-4,4,4-trifluoro-3-(3-methoxyphenyl)butanoate 2g: obtained as a yellow liquid (76% yield, 105 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.30 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: +26.4 (c = 1.2, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.24 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 3H), 4.16-3.99 (m, 2H), 3.96-3.83 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 15.0 & 6.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 16.5 & 10.5 Hz, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.1, 159.8, 135.3 (q, *J* = 1.8 Hz), 129.8, 126.5 (q, *J* = 278.0 Hz), 121.3, 115.1, 113.8, 61.2, 55.4, 46.2 (q, *J* = 27.5 Hz), 34.6 (q, *J* = 2.3 Hz), 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.7 ppm; **IR** (neat): ν 2928, 1737, 1258, 1152, 1107, 1043, 1023, 780, 700 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{13}H_{16}F_3O_3$ $[M+H]^+$: 277.1052, found: 277.1039 (-4.5 ppm); **Enantiomeric excess**: 97%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IA column (*n*-heptane:*i*PrOH, 99:1, 15 °C, 0.5 mL.min^{-1}, 220 nm), t_R 16.2 min (minor), t_R 18.9 min (major). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.



2h

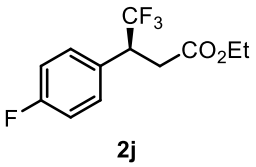
Ethyl (*S*)-4,4,4-trifluoro-3-(naphthalen-2-yl)butanoate 2h: obtained as a white oil (65% yield, 96 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.40 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: +32.9

(c = 1.2, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86-7.81 (m, 4H),7.52-7.49 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.16-3.95 (m, 3H), 3.12 (dd, *J* = 15.0 & 6.0 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 18.0 & 9.0 Hz, 1H), 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.1, 133.3, 131.3 (q, *J* = 1.8 Hz), 128.6, 128.3, 128.1, 127.8, 127.7, 126.6 (q, *J* = 278.0 Hz), 126.6, 126.5, 126.3, 61.2, 46.4 (q, *J* = 27.8 Hz), 34.7 (q, *J* = 2.3 Hz), 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.5 ppm; **IR** (neat): ν 3059, 2980, 1737, 1257, 1204, 1150, 1098, 1023, 818, 751, 477 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{16}H_{16}F_3O_2$ $[M+H]^+$: 297.1102, found: 297.1092 (-3.6 ppm); **Enantiomeric excess**: 93%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralcel OD-H column (*n*-heptane:*i*PrOH, 90:10, 20 °C, 1 mL.min^{-1}, 254 nm), t_R 5.1 min (major), t_R 6.7 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.



2i

Ethyl (*S*)-4,4,4-trifluoro-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)butanoate 2i: obtained as a pale yellow liquid (89% yield, 141 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.45 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: +16.5 (c = 1.0, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.60 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 4.17-3.92 (m, 3H), 3.06 (dd, *J* = 16.5 & 4.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 15.0 & 9.0 Hz, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.7, 138.0-137.9 (m), 131.0 (q, *J* = 32.5 Hz), 129.6, 126.2 (q, *J* = 278.0 Hz), 125.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.0 (q, *J* = 270.5 Hz), 61.4, 46.2 (q, *J* = 27.8 Hz), 34.3 (q, *J* = 2.3 Hz), 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -63.3, -70.6 ppm; **IR** (neat): ν 2984, 1738, 1325, 1257, 1161, 1110, 1068, 1020, 835 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{13}H_{13}F_6O_2$ $[M+H]^+$: 315.0820, found: 315.0824 (1.2 ppm); **Enantiomeric excess**: 97%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralcel OJ-H column (*n*-heptane, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 213 nm), t_R 11.7 min (major), t_R 14.6 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.

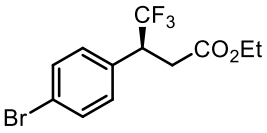


2j

Ethyl (*S*)-4,4,4-trifluoro-3-(4-fluorophenyl)butanoate 2j: obtained as a pale yellow liquid (77% yield, 101 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.39 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: +24.0 (c = 1.2, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33-7.28 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 16.5 & 4.5 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 16.5 & 10.5 Hz, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.9, 162.9 (d, *J* = 246.0 Hz), 130.8 (dd, *J* = 8.3 & 0.8 Hz), 129.7-129.6 (m), 126.4 (qd, *J* = 278.0 & 0.9 Hz), 115.8 (d, *J* = 21.8 Hz), 61.2, 45.6 (q, *J* = 28.0 Hz), 34.6 (q, *J* = 2.0 Hz), 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.1, -113.9 ppm; **IR** (neat): ν 2982, 1738, 1515, 1229, 1155, 1108, 1055, 1022, 830 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{12}H_{13}F_4O_2$ $[M+H]^+$: 265.0852, found: 265.0859 (2.7 ppm); **Enantiomeric excess**: 97%, determined by chiral HPLC analysis

with a Chiralcel OJ-H column (*n*-heptane:*i*PrOH, 98:2, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 254 nm), t_R 10.4 min (minor), t_R 10.9 min (major). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.

(*R*)-2j: obtained from **(*Z*)-1j**. **$[\alpha]_D^{20}$**: -17.5 (c = 1.2, $CHCl_3$); **Enantiomeric excess**: 83%.

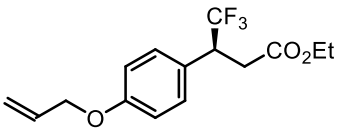


2k

Ethyl (*S*)-3-(4-bromophenyl)-4,4,4-trifluorobutanoate 2k: obtained as a white oil (64% yield, 103 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.45 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: +27.0 (c = 1.2, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52-7.47 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.16-3.98 (m, 2H), 3.95-3.81 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 16.5 & 4.5 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 16.5 & 10.5 Hz, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.8, 132.8 (q, *J* = 1.8 Hz), 132.0, 130.7, 126.2 (q, *J* = 278.0 Hz), 122.9, 61.3, 45.8 (q, *J* = 27.8 Hz), 34.4 (q, *J* = 2.3 Hz), 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.9 ppm; **IR** (neat): ν 2926, 2855, 1739, 1252, 1159, 1114 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{12}H_{13}Br_1F_3O_2$ $[M+H]^+$: 325.0051, found: 325.0050 (-0.3 ppm); **Enantiomeric excess**: 97%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralcel OJ-H column (*n*-heptane, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 220 nm), t_R 18.1 min (major), t_R 21.4 min (minor). Absolute configuration of the chiral center was determined by X-Ray analysis.

(*R*)-2k: obtained from **(*Z*)-1k**. **$[\alpha]_D^{20}$**: -19.0 (c = 1.4, $CHCl_3$); **Enantiomeric excess**: 84%.

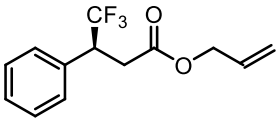
(*R*)-2k: obtained from **(*Z*)-1k** with JOSIPHOS SL-J007-2. **$[\alpha]_D^{20}$**: -13.9 (c = 1.2, $CHCl_3$); **Enantiomeric excess**: 58%.



2l

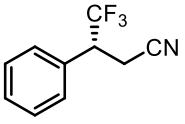
Ethyl (*S*)-3-(4-(allyloxy)phenyl)-4,4,4-trifluorobutanoate 2l: obtained as a pale yellow liquid (42% yield, 64 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.36 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: +23.6 (c = 1.2, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.11-5.98 (m, 1H), 5.41 (dd, *J* = 16.5 & 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 12.0 & 1.2 Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.13-3.97 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 1H), 2.99 (dd, *J* = 16.5 & 4.5 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 16.5 & 10.5 Hz, 1H), 1.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.2, 158.8, 133.2, 130.1, 126.6 (q, *J* = 278.0 Hz), 125.9 (q, *J* = 1.8 Hz), 117.9, 115.0, 68.9, 61.1, 45.5 (q, *J* = 27.5 Hz), 34.7 (q, *J* = 2.3 Hz), 14.1 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -71.2 ppm; **IR** (neat): ν 2980, 1738, 1514, 1246, 1180, 1153, 1104, 1055, 1022, 827, 760 cm^{-1}; **HRMS** (AP+) calcd for $C_{15}H_{18}F_3O_3$ $[M+H]^+$: 303.1208, found: 303.1202 (-2.0 ppm); **Enantiomeric excess**: 96%, determined by chiral HPLC analysis with a

Chiralpak IA column (*n*-heptane:*i*PrOH, 98:2, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 220 nm), t_R 5.6 min (major), t_R 6.3 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.



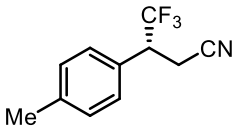
2m

Allyl (*S*)-4,4,4-trifluoro-3-phenylbutanoate 2m: obtained as a yellow liquid (50% ^{19}F NMR conv.) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.50 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40-7.30 (m, 5H), 5.84-5.71 (m, 1H), 5.21-5.15 (m, 2H), 4.58-4.44 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.07 (dd, *J* = 16.5 & 4.5 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.5 & 10.5 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 169.8, 133.8 (q, *J* = 1.8 Hz), 131.7, 129.1, 128.9, 128.7, 126.5 (q, *J* = 278.0 Hz), 118.6, 65.8, 46.3 (q, *J* = 27.5 Hz), 34.6 (q, *J* = 2.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.8 ppm; **IR** (neat): ν 2931, 1740, 1301, 1258, 1152, 1107, 986, 964, 699 cm^{-1}; **HRMS** (AP+) calcd for $C_{13}H_{14}F_3O_2$ $[M+H]^+$: 259.0946, found: 259.0958 (4.6 ppm); **Enantiomeric excess**: 94%, determined by chiral HPLC analysis with a (*S*,*S*)-Whelk-O1 column (*n*-heptane:*i*PrOH, 90:10, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 220 nm), t_R 3.1 min (minor), t_R 4.1 min (major). The absolute configuration was determined by analogy with **2k**.



7a

(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-phenylbutanenitrile 7a: obtained as an orange oil (82% yield, 41 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 60:40). **Rf**: 0.22 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: -42.6 (c = 1.1, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.39 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 1H), 3.05 (dd, *J* = 16.5 & 4.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 16.5 & 10.5 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 131.5 (q, *J* = 1.5 Hz), 129.6, 129.4, 128.6 (d, *J* = 0.8 Hz), 125.4 (q, *J* = 278.8 Hz), 116.2, 46.8 (q, *J* = 28.2 Hz), 18.9 (q, *J* = 3.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.7 ppm; **IR** (neat): ν 2973, 2255, 1266, 1254, 1170, 1157, 1110, 1043, 759, 703 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{10}H_8F_3N_1$ $[M]^+$: 199.0609, found: 199.0606 (-1.5 ppm); **Enantiomeric excess**: 96%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IC column (*n*-heptane:*i*PrOH:EtOH, 99:0.5:0.5, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 213 nm), t_R 13.9 min (major), t_R 15.1 min (minor). Absolute configuration of the chiral center was determined by comparison of the experimental optical rotation from the literature.[141]



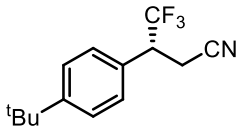
7b

(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(*p*-tolyl)butanenitrile 7b: obtained as an orange oil (59% isolated yield, 100% ^{19}F NMR yield, 48 mg) after column chromatography on silica gel (cyclohexane:Et_2O, from 100:0 to 60:40). **Rf**: 0.34 (cyclohexane:Et_2O,

[141] see reference 83.

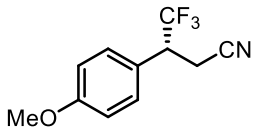
8:2); **$[\alpha]_D^{20}$**: -60.3 (c = 1.1, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23 (s, 4H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 18.0 & 6.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 18.0 & 9.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 139.6, 130.0, 128.5 (m, 2C), 125.5 (q, *J* = 278.8 Hz), 116.4, 46.4 (q, *J* = 28.3 Hz), 21.2, 18.9 (q, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.9 ppm; **IR** (neat): ν 2927, 2261, 1258, 1163, 1111, 814, 511 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{11}H_{10}F_3N_1$ $[M]^+$: 213.0765, found: 213.0766 (0.2 ppm); **Enantiomeric excess**: 98%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IC column (*n*-heptane:*i*PrOH, 95:5, 15 °C, 1 $mL.min^{-1}$, 210 nm), t_R 10.1 min (major), t_R 11.2 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **7a**.

(*S*)-4b: obtained from **(*Z*)-3b**. **$[\alpha]_D^{20}$**: +28.5 (c = 1.2, $CHCl_3$); **Enantiomeric excess**: 84%.



7c

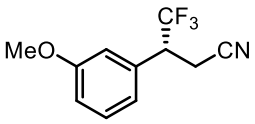
(*R*)-3-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-4,4,4-trifluorobutanenitrile 7c: obtained as a yellow solid (52% yield, 100% ^{19}F NMR yield, 43 mg) after column chromatography on silica gel (cyclohexane:Et_2O, from 100:0 to 60:40). **Mp**: 50-51 °C; **Rf**: 0.45 (cyclohexane:Et_2O, 8:2); **$[\alpha]_D^{20}$**: -52.8 (c = 1.1, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.04 (dd, *J* = 15.0 & 6.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 18.0 & 9.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 152.7, 128.4 (q, *J* = 1.5 Hz), 128.3, 126.3, 125.5 (q, *J* = 278.8 Hz), 116.4, 46.3 (q, *J* = 28.3 Hz), 34.8, 31.3, 18.9 (q, *J* = 3.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.8 ppm; **IR** (neat): ν 2964, 2872, 2255, 1256, 1162, 1129, 1109, 825 cm^{-1}; **HRMS** (AP-) calcd for $C_{14}H_{15}F_3N_1$ $[M-H]^-$: 254.1157, found: 254.1153 (-1.6 ppm); **Enantiomeric excess**: 96%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IC column (*n*-heptane:*i*PrOH, 95:5, 20 °C, 1 $mL.min^{-1}$, 210 nm), t_R 7.9 min (major), t_R 8.6 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **7a**.



7d

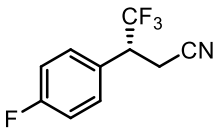
(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(4-methoxyphenyl)butanenitrile 7d: obtained as a yellow oil (83% yield, 95 mg) after column chromatography on silica gel (cyclohexane:Et_2O, from 100:0 to 60:40). **Rf**: 0.11 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: -60.7 (c = 1.0, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27-7.25 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71-3.57 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 18.1 & 6.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 16.5 & 10.5 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.4, 129.8 (d, *J* = 0.8 Hz), 125.5 (q, *J* = 278.5 Hz), 123.3 (q, *J* = 1.5 Hz), 116.4, 114.7, 55.4, 46.0 (q, *J* = 28.3 Hz), 19.0 (q, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -71.1 ppm; **IR** (neat): ν 2922, 2850, 2255, 1517, 1249, 1162, 1109, 1029, 829, 765, 749, 408 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{11}H_{10}F_3N_1O_1$ $[M]^+$: 229.0715, found: 229.0711 (-1.5 ppm); **Enantiomeric excess**: 98%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IC column (*n*-heptane:*i*PrOH, 98:2,

15 °C, 1 mL.min^{-1}, 220 nm), t_R 22.3 min (major), t_R 24.5 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **7a**.



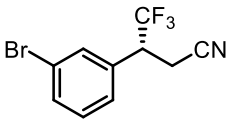
7e

(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(3-methoxyphenyl)butanenitrile 7e: obtained as an orange solid (63% yield, 73 mg) after column chromatography on silica gel (cyclohexane:Et_2O, from 100:0 to 60:40). **Mp**: 56-57 °C; **Rf**: 0.26 (cyclohexane:Et_2O, 8:2); **$[\alpha]_D^{20}$**: -52.4 (c = 1.4, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.03 (dd, *J* = 16.5 & 4.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 18.0 & 10.5 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.1, 132.9 (q, *J* = 1.5 Hz), 130.4, 125.4 (q, *J* = 278.8 Hz), 120.7 (d, *J* = 0.8 Hz), 116.3, 114.8 (d, *J* = 0.8 Hz), 114.6, 55.4, 46.7 (q, *J* = 28.3 Hz), 18.9 (q, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.6 ppm; **IR** (neat): ν 2923, 2255, 1259, 1165, 1114, 1037, 783, 708 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{11}H_{10}F_3N_1O_1$ $[M]^+$: 229.0715, found: 229.0707 (-3.4 ppm); **Enantiomeric excess**: 91%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IB column (*n*-heptane:EtOH, 90:10, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 220 nm), t_R 11.5 min (minor), t_R 15.9 min (major). The absolute configuration was determined by analogy with **7a**.



7f

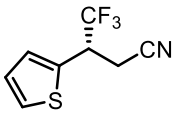
(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(4-fluorophenyl)butanenitrile 7f: obtained as a yellow oil (71% yield, 57 mg) after column chromatography on silica gel (cyclohexane:Et_2O, from 100:0 to 60:40). **Rf**: 0.25 (cyclohexane:Et_2O, 8:2); **$[\alpha]_D^{20}$**: -51.9 (c = 1.2, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 3.76-3.63 (m, 1H), 3.05 (dd, *J* = 15.0 & 6.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 18.0 & 9.0 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.4 (d, *J* = 248.0 Hz), 130.5 (dd, *J* = 9.0 & 0.8 Hz), 127.4-127.3 (m), 125.2 (qd, *J* = 278.8 & 0.9 Hz), 116.5 (d, *J* = 21.8 Hz), 116.1, 46.1 (q, *J* = 28.8 Hz), 19.0 (q, *J* = 2.8 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -71.0, -112.0 ppm; **IR** (neat): ν 2927, 2261, 1515, 1229, 1166, 1114, 831, 524 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{10}H_7F_4N_1$ $[M]^+$: 217.0515, found: 217.0517 (0.9 ppm); **Enantiomeric excess**: 93%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IC column (*n*-heptane:*i*PrOH, 98:2, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 210 nm), t_R 14.9 min (major), t_R 16.3 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **7a**.



7g

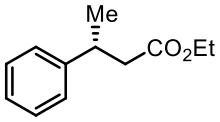
(*R*)-3-(3-bromophenyl)-4,4,4-trifluorobutanenitrile 7g: obtained as a pale yellow liquid (75% ^{19}F NMR yield) after column chromatography on silica gel (cyclohexane:Et_2O, from 100:0 to 60:40). **Rf**: 0.22 (cyclohexane:Et_2O, 9:1); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.57 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H),

3.73-3.60 (m, 1H), 3.05 (dd, *J* = 18.1 & 6.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 16.5 & 10.5 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 133.6 (m), 133.0, 131.8, 131.0, 127.4, 125.1 (q, *J* = 279.0 Hz), 123.4, 115.8, 46.5 (q, *J* = 28.8 Hz), 18.9 (q, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.6 ppm; **IR** (neat): ν 2973, 2877, 2261, 1168, 1118, 1076, 1040, 782, 713 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{10}H_7Br_1F_3N_1$ $[M]^+$: 276.9714, found: 276.9702 (-4.3 ppm); **Enantiomeric excess**: 91%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IB column (*n*-heptane:*i*PrOH, 80:20, 15 °C, 1 $mL.min^{-1}$, 210 nm), t_R 12.1 min (major), t_R 14.5 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **7a**.



7h

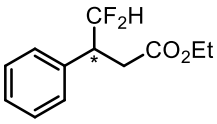
(*S*)-4,4,4-trifluoro-3-(thiophen-2-yl)butanenitrile 7h: obtained as an orange oil (59% yield, 47 mg) after column chromatography on silica gel (cyclohexane:Et_2O, from 100:0 to 60:40). **Rf**: 0.38 (cyclohexane:Et_2O, 8:2); **$[\alpha]_D^{20}$**: -34.7 (c = 1.1, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 18.0 & 6.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.5 & 10.5 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 132.5 (q, *J* = 1.8 Hz), 128.6, 127.5, 127.0, 124.7 (q, *J* = 279.0 Hz), 115.9, 42.3 (q, *J* = 30.0 Hz), 20.1 (q, *J* = 2.8 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -71.8 ppm; **IR** (neat): ν 2926, 2855, 2261, 1258, 1161, 1144, 1116, 704 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_8H_6F_3N_1S_1$ $[M]^+$: 205.0173, found: 205.0175 (1.1 ppm); **Enantiomeric excess**: 90%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IC column (*n*-heptane:*i*PrOH, 99:1, 15 °C, 1 $mL.min^{-1}$, 220 nm), t_R 22.8 min (major), t_R 24.4 min (minor). The absolute configuration was determined by analogy with **7a**.



2s

Ethyl (*R*)-3-phenylbutanoate 2s: obtained as a pale yellow liquid (72% yield, 45 mg) after column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.54 (cyclohexane:EtOAc, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: -12.9 (c = 1.2, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.17 (m, 5H), 4.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.65-2.49 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.5, 145.9, 128.6, 126.9, 126.5, 60.3, 43.1, 36.6, 21.9, 14.3 ppm; **Enantiomeric excess**: 82%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IB column (*n*-heptane:*i*PrOH, 99.5:0.5, 15 °C, 1 $mL.min^{-1}$, 210 nm), t_R 6.8 min (major), t_R 18.0 min (minor). Other data were consistent with those reported in the literature.[142]

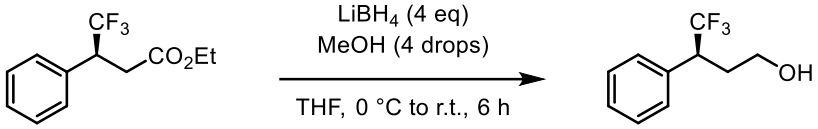
[142] see reference 47.



17a

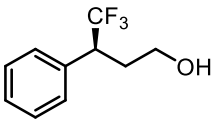
Ethyl 4,4-difluoro-3-phenylbutanoate 17a: obtained as a colorless liquid (74% yield, 37 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 70:30). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.29 (m, 5H), 5.94 (td, *J* = 57.0 & 3.0 Hz), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.71-3.54 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 16.5 & 4.5 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 18.0 & 9.0 Hz, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.2, 136.0-135.9 (m, 2C), 129.0, 128.2, 117.2 (t, *J* = 243.4 Hz), 61.0, 46.1 (t, *J* = 20.3 Hz), 33.8-33.7 (m), 14.3 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -120.0 (d, *J* = 279.2 Hz), -124.1 (d, *J* = 276.4 Hz) ppm; **Enantiomeric excess**: 99,5%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralcel OJ-H column (*n*-heptane:*i*PrOH, 90:10, 20 °C, 1 mL.min^{-1}, 210 nm), t_R 13.4 min (major), t_R 15.8 min (minor).

Synthetically useful transformations of the products:



2a **2a'**

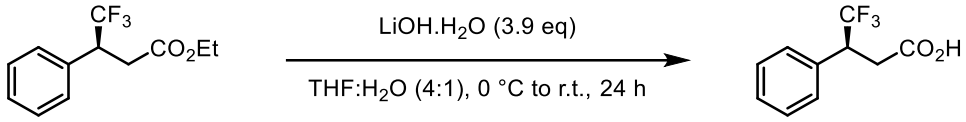
2a (0.49 mmol) was diluted in tetrahydrofuran (1.5 mL) and methanol (4 drops). The mixture was cooled to 0 °C and $LiBH_4$ (1.96 mmol) was added portionwise. It was then stirred at room temperature for 6 hours. The reaction was slowly quenched with a 1 M HCl solution (10 mL) at 0 °C and was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford **2a'**.



2a'

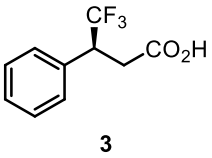
(*S*)-4,4,4-trifluoro-3-phenylbutan-1-ol 2a': obtained as a brown oil (81% yield, 81 mg) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 100:0 to 40:60). **Rf**: 0.10 (cyclohexane:EtOAc, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: +52.2 (c = 1.0, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.30 (m, 5H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 134.3 (q, *J* = 1.8 Hz), 129.2, 128.9, 128.4, 127.2 (q, *J* = 278.0 Hz), 59.2, 46.4 (q, *J* = 26.8 Hz), 31.7 (q, *J* = 2.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.1 ppm; **Enantiomeric excess**: 96%, determined by chiral HPLC analysis with a

Chiralcel OJ-H column (*n*-heptane:*i*PrOH, 85:15, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 210 nm), t_R 13.2 min (major), t_R 17.4 min (minor). Other data were consistent with those reported in the literature.[143]



2a **3**

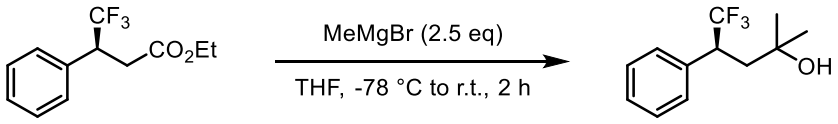
2a (0.32 mmol) was diluted in tetrahydrofuran (1 mL) and distilled water (0.2 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. LiOH.H_2O (1.25 mmol) was added and it was stirred for 5 minutes. It was then allowed to warm to room temperature and stirred for 24 hours. The reaction mixture was basified to pH = 14 with a 2 M NaOH solution and was extracted with diethyl ether (1 x 10 mL). Then, the aqueous layer was acidified to pH = 1-2 with a 6 M HCl solution and was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure to afford **3** as a pure product.



3

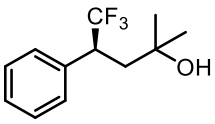
(*S*)-4,4,4-trifluoro-3-phenylbutanoic acid 3: obtained as a white solid (90% yield, 63 mg). **Mp**: 57-58 °C; **Rf**: 0.24 (cyclohexane:Et_2O, 8:2); **$[\alpha]_D^{20}$**: +40.2 (c = 1.4, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40-7.30 (m, 5H), 3.95-3.81 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 18.0 & 6.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 15.0 & 9.0 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 176.4, 133.5 (q, *J* = 1.8 Hz), 129.0, 128.9, 128.8, 126.4 (q, *J* = 278.0 Hz), 45.9 (q, *J* = 27.8 Hz), 34.3 (q, *J* = 2.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.9 ppm; **IR** (neat): ν 3042, 2935, 2662, 2547, 1697, 1257, 1152, 1144, 1106, 698, 638, 619 cm^{-1}; **HRMS** (ES-) calcd for $C_{10}H_8F_3O_2$ $[M-H]^-$: 217.0476, found: 217.0483 (3.2 ppm); **Enantiomeric excess**: 97%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IA column (*n*-heptane:(*i*PrOH+0.5% formic acid), 98:2, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 210 nm), t_R 12.0 min (major), t_R 16.0 min (minor).

[143] V. Bizet, X. Pannecoucke, J.-L. Renaud, D. Cahard, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1394-1402.



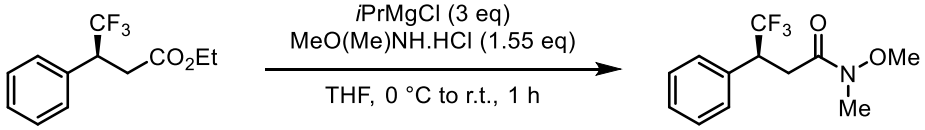
2a **4**

2a (0.32 mmol) was diluted in freshly distilled tetrahydrofuran (1.5 mL) and cooled to -78 °C. MeMgBr (0.80 mmol, 3M in diethyl ether) was added dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes. It was then allowed to warm to room temperature and stirred for 90 minutes. The reaction was quenched with a saturated NH_4Cl solution (10 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford **4**.



4

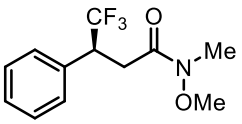
(*S*)-5,5,5-trifluoro-2-methyl-4-phenylpentan-2-ol 4: obtained as a pale yellow oil (75% yield, 56 mg) after column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc, from 95:5 to 90:10). **Rf**: 0.25 (cyclohexane:Et_2O, 8:2); **$[\alpha]_D^{20}$**: +42.7 (c = 1.2, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.32 (m, 5H), 3.66-3.51 (m, 1H), 2.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 136.2 (q, *J* = 2.0 Hz), 129.5, 128.9, 128.3, 127.2 (q, *J* = 278.0 Hz), 70.5, 46.4 (q, *J* = 26.5 Hz), 42.0 (q, *J* = 1.5 Hz), 30.4, 29.6 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.7 ppm; **IR** (neat): ν 3400, 2974, 1256, 1152, 1099, 756, 700, 685 cm^{-1}; **HRMS** (AP-) calcd for $C_{12}H_{14}F_3O_1$ $[M-H]^-$: 231.0997, found: 231.0995 (-0.9 ppm); **Enantiomeric excess**: 97%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralcel OJ-H column (*n*-heptane:*i*PrOH, 80:20, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 210 nm), t_R 8.1 min (minor), t_R 11.1 min (major).



2a **5**

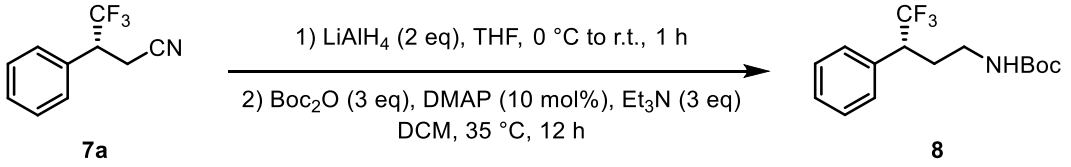
2a (0.32 mmol) and MeO(Me)NH.HCl (0.50 mmol) were dissolved in freshly distilled tetrahydrofuran (1.5 mL) and cooled to 0 °C. Then, *i*PrMgCl (0.96 mmol, 2 M in THF) was added dropwise and the mixture was stirred at 0 °C for 20 minutes. It was then allowed to warm to room temperature and stirred for 40 minutes. The reaction was quenched with a saturated NH_4Cl solution (10 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL),

dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford **5**.



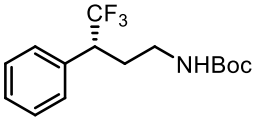
5

(*S*)-4,4,4-trifluoro-*N*-methoxy-*N*-methyl-3-phenylbutanamide 5: obtained as a pale yellow liquid (70% yield, 59 mg) after column chromatography on silica gel (cyclohexane:EtOAc, from 90:10 to 85:15). **Rf**: 0.16 (cyclohexane:Et_2O, 8:2); **$[\alpha]_D^{20}$**: -16.8 (c = 1.3, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.31 (m, 5H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.18-3.01 (m, 5H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3, 134.6 (q, *J* = 1.8 Hz), 129.1, 128.7, 128.4, 127.0 (q, *J* = 278.0 Hz), 61.4, 45.5 (q, *J* = 27.3 Hz), 32.3, 32.0 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.3 ppm; **IR** (neat): ν 3059, 2982, 2949, 1670, 1256, 1141, 1113, 1095, 1000, 959, 700, 502, 442 cm^{-1}; **HRMS** (ES+) calcd for $C_{12}H_{15}F_3N_1O_2$ $[M+H]^+$: 262.1055, found: 262.1068 (5.0 ppm); **Enantiomeric excess**: 97%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralcel OJ-H column (*n*-heptane:*i*PrOH, 80:20, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 210 nm), t_R 15.7 min (minor), t_R 22.9 min (major).



7a **8**

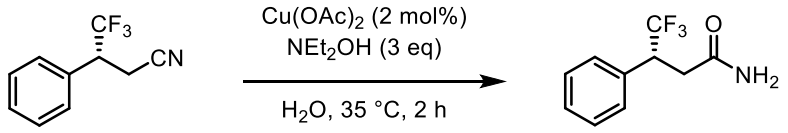
7a (0.40 mmol) was diluted in freshly distilled tetrahydrofuran (2 mL) and cooled to 0 °C. $LiAlH_4$ (0.80 mmol) was added portionwise, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. The reaction was carefully quenched with a 30% Rochelle salt solution (10 mL) for 30 minutes and was then extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (2 mL) and Boc_2O (1.2 mmol), DMAP (0.040 mmol) and Et_3N (1.2 mmol) were added. It was stirred at 35 °C for 12 hours. The reaction mixture was washed with a 2 M HCl solution (10 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford **8**.



8

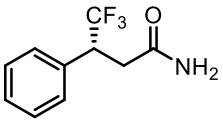
***tert*-butyl (*R*)-(4,4,4-trifluoro-3-phenylbutyl)carbamate 8:** obtained as a pale yellow liquid (95% ^{19}F NMR yield) after column chromatography on silica gel (DCM:Et_2O, from 100:0 to 98:2). **Rf**: 0.41 (cyclohexane:EtOAc, 9:1); **$[\alpha]_D^{20}$**: -14.8

(c = 1.1, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40-7.30 (m, 5H), 3.55-3.37 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 1H), 2.33-2.12 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 152.4, 134.1 (q, *J* = 2.0 Hz), 129.1, 128.9, 128.5, 126.8 (q, *J* = 278.0 Hz), 82.6, 48.3 (q, *J* = 27.0 Hz), 44.5, 28.2, 28.0 (q, *J* = 2.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.5 ppm; **IR** (neat): ν 2982, 2932, 1695, 1367, 1256, 1163, 1139, 1114, 701 cm^{-1}; **Enantiomeric excess**: 99%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IA column (*n*-heptane:*i*PrOH, 90:10, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 210 nm), t_R 3.3 min (major), t_R 4.7 min (minor).



7a **9**

7a (0.30 mmol) and $Cu(OAc)_2$ (0.006 mmol) were dissolved in distilled water (0.7 mL). Then, NEt_2OH (0.90 mmol) was added and it was stirred at 35 °C for 2 hours. After cooling to room temperature, it was diluted in brine (10 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford **9**.



9

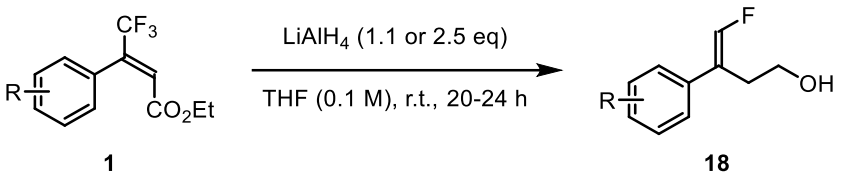
(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-phenylbutanamide 9: obtained as a white solid (77% yield, 50 mg) after column chromatography on silica gel (DCM:MeOH, from 100:0 to 98:2). **Mp**: 102-103 °C; **Rf**: 0.34 (DCM:MeOH, 9.5:0.5); **$[\alpha]_D^{20}$**: -45.7 (c = 1.1, $CHCl_3$); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.32 (m, 5H), 5.47-5.07 (br s, 2H), 4.08-3.94 (m, 1H), 2.95 (dd, *J* = 15.0 & 3.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 15.0 & 9.0 Hz, 1H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.4, 134.1 (q, *J* = 1.8 Hz), 129.0, 128.9, 128.6, 126.7 (q, *J* = 278.0 Hz), 46.2 (q, *J* = 27.5 Hz), 35.7 (q, *J* = 2.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -70.4 ppm; **IR** (neat): ν 3411, 3191, 2971, 1656, 1262, 1153, 1126, 1101, 759, 695, 626, 603, 513 cm^{-1}; **HRMS** (AP+) calcd for $C_{10}H_{11}F_3N_1O_1$ $[M+H]^+$: 218.0793, found: 218.0795 (0.9 ppm); **Enantiomeric excess**: 98%, determined by chiral HPLC analysis with a Chiralpak IB column (*n*-heptane:*i*PrOH:EtOH, 95:2.5:2.5, 15 °C, 1 mL.min^{-1}, 210 nm), t_R 9.2 min (minor), t_R 12.2 min (major).

Section D. Diastereoselective synthesis of terminal monofluoroalkenes

General procedures:

Caution: several compounds proved to be highly volatile and particular attention should be paid.

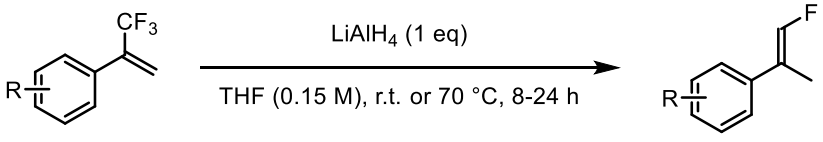
General procedure for the reduction of β-CF_3 acrylates 1:



1 **18**

A dry tube under inert atmosphere was loaded with **1** (0.3 mmol) and freshly distilled tetrahydrofuran (1 mL). In a second tube $LiAlH_4$ (0.75 mmol, 95%) was mixed with tetrahydrofuran (2 mL) and this suspension was slowly added to the reaction mixture at room temperature. It was then allowed to stir at room temperature for 20-24 hours. The reaction was carefully quenched with a 30% potassium sodium tartrate solution (5 mL) at room temperature and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford the product **18**.

Procedure for the reduction of disubstituted α-CF_3 styrenes 19:



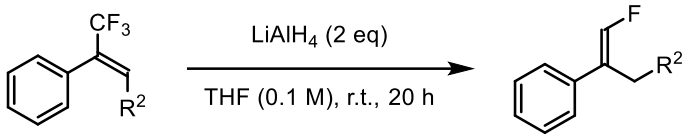
19 **20**

A dry tube under inert atmosphere was loaded with **19** (0.3 mmol) and freshly distilled tetrahydrofuran (1 mL). In a second tube $LiAlH_4$ (0.3 mmol, 95%) was mixed with tetrahydrofuran (2 mL) and this suspension was slowly added to the reaction mixture at room temperature. It was then allowed to stir at room temperature or 70 °C until completion of the reaction (8-24 h). The reaction was carefully quenched with a 30% potassium sodium tartrate solution (5 mL) at room temperature and the resulting

mixture was stirred for 30 minutes. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford the product **20**.

Note: 4-nitrofluorobenzene was used as an internal standard for ^{19}F NMR yields.

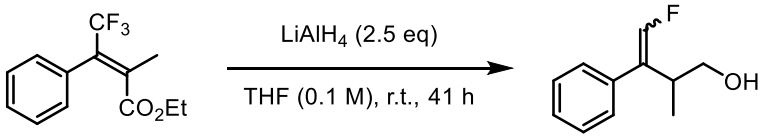
Procedure for the reduction of trisubstituted α-CF_3 styrenes 21:



21 **22**

A dry tube under inert atmosphere was loaded with **21** (0.3 mmol) and freshly distilled tetrahydrofuran (1 mL). In a second tube $LiAlH_4$ (0.6 mmol, 95%) was mixed with tetrahydrofuran (2 mL) and this suspension was slowly added to the reaction mixture at room temperature. It was then allowed to stir at room temperature for 20 hours. The reaction was carefully quenched with a 30% potassium sodium tartrate solution (5 mL) at room temperature and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford the product **22**.

Procedure for the reduction of tetrasubstituted -CF_3 acrylate 23a:

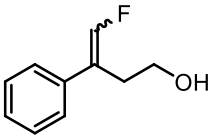


23a **24a**

A dry tube under inert atmosphere was loaded with **23a** (0.3 mmol) and freshly distilled tetrahydrofuran (1 mL). In a second tube $LiAlH_4$ (0.75 mmol, 95%) was mixed with tetrahydrofuran (2 mL) and this suspension was slowly added to the reaction mixture at room temperature. It was then allowed to stir at room temperature for 41 hours. The reaction was carefully quenched with a 30% potassium sodium tartrate solution (5 mL) at room temperature and the resulting mixture was stirred

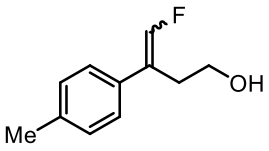
for 30 minutes. The mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered off and concentrated under reduced pressure. The residue was finally purified by column chromatography on silica gel to afford the product **24a**.

Characterization:



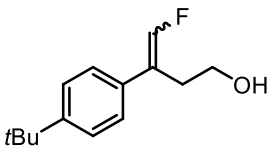
18a

4-fluoro-3-phenylbut-3-en-1-ol 18a: obtained as a mixture of separable diastereomers (80% yield, 44 mg, d.r. = 74:26) after column chromatography on silica gel (PE:Et_2O, from 90:10 to 50:50). **Major diastereomer (*E*)-18a:** already described (see molecule **22d**). **Minor diastereomer (*Z*)-18a:** obtained as a pale yellow liquid. **Rf**: 0.21 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43-7.28 (m, 5H), 6.71 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.4 (d, *J* = 263.0 Hz), 134.2, 128.6, 128.3 (d, *J* = 4.5 Hz), 127.9 (d, *J* = 0.8 Hz), 119.1 (d, *J* = 1.5 Hz), 60.7 (d, *J* = 3.8 Hz), 33.8 (d, *J* = 5.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -128.7 ppm; **IR** (neat): ν 3374, 2925, 1665, 1445, 1239, 1162, 1103, 1045, 771, 696 cm^{-1}.



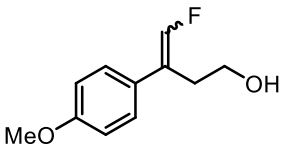
18b

4-fluoro-3-(*p*-tolyl)but-3-en-1-ol 18b: obtained as a mixture of separable diastereomers (69% yield, 38 mg, d.r. = 75:25) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 50:50). **Major diastereomer (*E*)-18b:** obtained as a colorless oil. **Rf**: 0.48 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.14 (m, 4H), 6.87 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.0 (d, *J* = 258.8 Hz), 137.7, 133.1 (d, *J* = 9.0 Hz), 129.6, 126.8 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.6 (d, *J* = 9.0 Hz), 60.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 30.6 (d, *J* = 3.8 Hz), 21.2 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.7 ppm; **IR** (neat): ν 3336, 2881, 1656, 1514, 1119, 1111, 1042, 1020, 808, 506 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{11}H_{13}FO$ $[M]^+$: 180.0950, found: 180.0951 (0.3 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18b:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.27 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.29 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.2 (d, *J* = 262.5 Hz), 137.7, 131.1, 129.3, 128.2 (d, *J* = 4.5 Hz), 118.9 (d, *J* = 2.3 Hz), 60.7 (d, *J* = 3.8 Hz), 33.7 (d, *J* = 5.3 Hz), 21.3 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.0 ppm; **IR** (neat): ν 3337, 2924, 1660, 1515, 1100, 1044, 1020, 823, 497, 457 cm^{-1}.



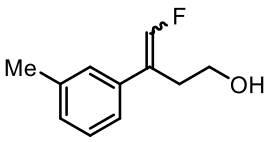
18c

3-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-4-fluorobut-3-en-1-ol 18c: obtained as a mixture of separable diastereomers (96% yield, 58 mg, d.r. = 73:27) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 55:45). **Major diastereomer (*E*)-18c:** obtained as a white amorphous solid. **Rf**: 0.68 (pentane:Et_2O, 40:60); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.34 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 1.32 (s, 9H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.9, 147.1 (d, *J* = 258.0 Hz), 133.0 (d, *J* = 9.0 Hz), 126.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 125.8, 121.4 (d, *J* = 8.3 Hz), 60.9 (d, *J* = 2.3 Hz), 34.7, 31.4, 30.6 (d, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.6 ppm; **IR** (neat): ν 3310, 2960, 1657, 1124, 1107, 1052, 1038, 820, 561, 547 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{14}H_{19}FO$ $[M]^+$: 222.1420, found: 222.1413 (-3.1 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18c:** obtained as a yellow oil. **Rf**: 0.43 (pentane:Et_2O, 40:60); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.34 (m, 4H), 6.83-6.55 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H), 1.33 (s, 9H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.8, 145.3 (d, *J* = 262.5 Hz), 131.0, 127.9 (d, *J* = 4.5 Hz), 125.5, 118.7 (d, *J* = 1.5 Hz), 60.7 (d, *J* = 3.8 Hz), 33.6 (d, *J* = 6.0 Hz), 31.4, 29.9 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -128.8 ppm; **IR** (neat): ν 3348, 2924, 1660, 1462, 1103, 1045, 1018, 839, 541 cm^{-1}.



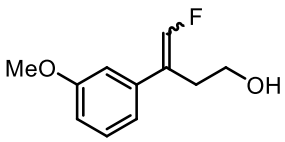
18d

4-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol 18d: obtained as a mixture of separable diastereomers (72% yield, 41 mg, d.r. = 72:28) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 50:50). **Major diastereomer (*E*)-18d:** obtained as a colorless oil. **Rf**: 0.23 (cyclohexane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.21 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.4, 146.7 (d, *J* = 257.3 Hz), 128.3 (d, *J* = 9.0 Hz), 128.1 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.2 (d, *J* = 8.3 Hz), 114.3, 60.9 (d, *J* = 2.3 Hz), 55.4, 30.8 (d, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -131.3 ppm; **IR** (neat): ν 3359, 2960, 1609, 1511, 1245, 1108, 1031, 817, 585, 525 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{11}H_{13}FO_2$ $[M]^+$: 196.0900, found: 196.0902 (1.2 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18d:** obtained as a colorless oil. **Rf**: 0.16 (cyclohexane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.34 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.1, 144.9 (d, *J* = 261.8 Hz), 129.5 (d, *J* = 4.5 Hz), 126.3, 118.4 (d, *J* = 1.5 Hz), 114.0, 60.7 (d, *J* = 3.0 Hz), 55.4, 33.7 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.7 ppm; **IR** (neat): ν 3354, 2938, 1608, 1512, 1248, 1180, 1097, 1031, 833, 806, 506 cm^{-1}.



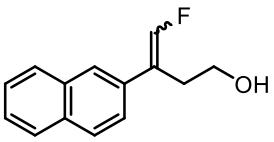
18f

4-fluoro-3-(*m*-tolyl)but-3-en-1-ol 18f: obtained as a mixture of separable diastereomers (70% yield, 39 mg, d.r. = 75:25) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 50:50). **Major diastereomer (*E*)-18f:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.59 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.21 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 87.0 Hz, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.3 (d, *J* = 258.8 Hz), 138.5, 136.0 (d, *J* = 9.0 Hz), 128.7, 128.6, 127.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 124.0 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.8 (d, *J* = 9 Hz), 60.9 (d, *J* = 2.3 Hz), 30.7 (d, *J* = 3.8 Hz), 21.6 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.1 ppm; **IR** (neat): ν 3329, 2968, 1656, 1449, 1116, 1043, 782, 700 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{11}H_{13}FO$ $[M]^+$: 180.0950, found: 180.0952 (1.0 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18f:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.38 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.10 (m, 4H), 6.69 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.3 (d, *J* = 262.5 Hz), 138.2, 134.1, 129.0 (d, *J* = 4.5 Hz), 128.7, 128.5, 125.4 (d, *J* = 3.8 Hz), 119.2 (d, *J* = 2.3 Hz), 60.7 (d, *J* = 3.8 Hz), 33.8 (d, *J* = 5.3 Hz), 21.6 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -128.8 ppm; **IR** (neat): ν 3347, 2925, 1661, 1433, 1108, 1045, 1016, 788, 709 cm^{-1}.



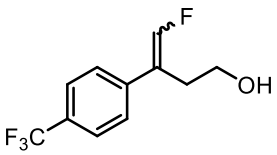
18g

4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol 18g: obtained as a mixture of separable diastereomers (73% yield, 42 mg, d.r. = 82:18) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 60:40). **Major diastereomer (*E*)-18g:** obtained as a colorless oil. **Rf**: 0.50 (pentane:Et_2O, 40:60); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.23 (m, 1H), 6.91-6.83 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 87.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73-3.67 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.9, 147.5 (d, *J* = 259.5 Hz), 137.6 (d, *J* = 9.0 Hz), 129.9, 121.7 (d, *J* = 8.3 Hz), 119.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 113.0-112.9 (m, 2C), 60.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 55.4, 30.6 (d, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.6 ppm; **IR** (neat): ν 3359, 2958, 1660, 1578, 1290, 1221, 1170, 1115, 1039, 778, 696 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{11}H_{13}FO_2$ $[M]^+$: 196.0900, found: 196.0893 (-3.1 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18g:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.31 (pentane:Et_2O, 40:60); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.27 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1.5H), 6.56-6.55 (m, 0.5H), 3.82 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.7, 145.5 (d, *J* = 263.3 Hz), 135.5, 129.6, 120.7 (d, *J* = 3.8 Hz), 119.0, 114.3 (d, *J* = 4.5 Hz), 113.2, 60.7 (d, *J* = 3.0 Hz), 55.4, 33.9 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -127.9 ppm; **IR** (neat): ν 3359, 2941, 1577, 1261, 1215, 1107, 1043, 782, 699 cm^{-1}.



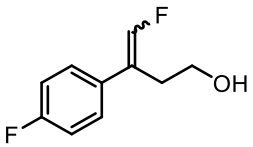
18h

4-fluoro-3-(naphthalen-2-yl)but-3-en-1-ol 18h: obtained as a mixture of separable diastereomers (63% yield, 37 mg, d.r. = 76:24) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 50:50). **Major diastereomer (*E*)-18h:** obtained as a white amorphous solid. **Rf**: 0.58 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.75 (m, 4H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.7 (d, *J* = 259.5 Hz), 133.5, 133.4 (d, *J* = 9.0 Hz), 132.9, 128.6, 128.0, 127.7, 126.6, 126.2, 125.7 (d, *J* = 3.8 Hz), 124.8 (d, *J* = 2.3 Hz), 121.8 (d, *J* = 9.0 Hz), 60.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 30.5 (d, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -128.9 ppm; **IR** (neat): ν 3305, 2960, 1653, 1111, 1043, 1020, 813, 748, 478 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{14}H_{13}FO$ $[M]^+$: 216.0950, found: 216.0953 (1.4 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18h:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.22 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86-7.81 (m, 4H), 7.56-7.47 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.7 (d, *J* = 263.3 Hz), 135.9, 133.4, 132.9, 131.6, 128.2 (d, *J* = 6.0 Hz), 127.7, 127.4 (d, *J* = 3.8 Hz), 126.4, 126.3 (d, *J* = 4.5 Hz), 125.7, 119.1 (d, *J* = 2.3 Hz), 60.7 (d, *J* = 3.8 Hz), 33.8 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -128.2 ppm; **IR** (neat): ν 3338, 2926, 1660, 1103, 1045, 1015, 859, 818, 748, 475 cm^{-1}.



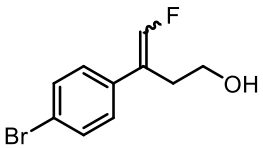
18i

4-fluoro-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-en-1-ol 18i: obtained as a mixture of separable diastereomers (81% yield, 32 mg, d.r. = 69:31) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 50:50). **Major diastereomer (*E*)-18i:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.35 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62-7.59 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 148.3 (d, *J* = 261.8 Hz), 140.0 (d, *J* = 8.3 Hz), 130.0 (q, *J* = 32.8 Hz), 127.2 (d, *J* = 3.0 Hz), 125.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.2 (q, *J* = 270.0 Hz), 121.2 (d, *J* = 9.8 Hz), 60.7 (d, *J* = 2.3 Hz), 30.4 (d, *J* = 2.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -63.1 (3F), -126.8 ppm; **IR** (neat): ν 3348, 2936, 1660, 1324, 1165, 1119, 1111, 1070, 1045, 1016, 826 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{11}H_{10}F_4O$ $[M]^+$: 234.0668, found: 234.0662 (-2.4 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18i:** obtained as a yellow oil. **Rf**: 0.13 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.65-7.62 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.4 (d, *J* = 265.5 Hz), 138.0 (d, *J* = 0.8 Hz), 130.3 (q, *J* = 33.0 Hz), 128.7 (d, *J* = 4.5 Hz), 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.2 (q, *J* = 270.0 Hz), 118.3 (d, *J* = 1.5 Hz), 60.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 30.5 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -63.2 (3F), -126.6 ppm; **IR** (neat): ν 3359, 2958, 1664, 1322, 1165, 1121, 1103, 1064, 1017, 847 cm^{-1}.



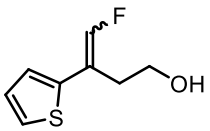
18j

4-fluoro-3-(4-fluorophenyl)but-3-en-1-ol 18j: obtained as a mixture of separable diastereomers (71% yield, 25 mg, d.r. = 74:26) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 50:50). **Major diastereomer (*E*)-18j:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.45 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.24 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.6 (dd, *J* = 245.3 & 0.8 Hz), 147.2 (dd, *J* = 259.1 & 1.1 Hz), 128.7 (d, *J* = 8.3 Hz), 128.6 (d, *J* = 8.3 Hz), 121.1 (d, *J* = 9.8 Hz), 115.8 (d, *J* = 21.0 Hz), 60.8 (d, *J* = 2.3 Hz), 30.9 (d, *J* = 3.8 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -115.1, -129.4 ppm; **IR** (neat): ν 3339, 2963, 2881, 1659, 1603, 1509, 1224, 1161, 1118, 1043, 821, 575, 517 cm^{-1}; **HRMS** (AP-) calcd for $C_{10}H_9F_2O$ $[M-H]^-$: 183.0621, found: 183.0615 (-3.3 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18j:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.27 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42-7.36 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.2 (dd, *J* = 245.6 & 1.1 Hz), 145.4 (dd, *J* = 262.9 & 1.1 Hz), 130.1 (d, *J* = 4.5 Hz), 130.0 (d, *J* = 4.5 Hz), 118.2 (d, *J* = 1.5 Hz), 115.6 (d, *J* = 21.0 Hz), 60.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 33.8 (d, *J* = 5.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -114.5, -128.8 ppm; **IR** (neat): ν 3376, 2931, 2871, 1663, 1604, 1510, 1232, 1162, 1095, 1046, 839 cm^{-1}.



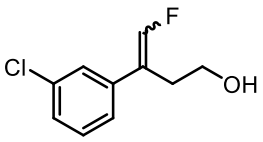
18k

3-(4-bromophenyl)-4-fluorobut-3-en-1-ol 18k: obtained as a mixture of separable diastereomers (87% yield, 54 mg, d.r. = 66:34) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 50:50). **Major diastereomer (*E*)-18k:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.35 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.5 (d, *J* = 261.0 Hz), 135.1 (d, *J* = 9.0 Hz), 132.0, 130.0, 128.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.1 (d, *J* = 9.8 Hz), 60.7 (d, *J* = 3.0 Hz), 30.5 (d, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -128.5 ppm; **IR** (neat): ν 3321, 2925, 1656, 1488, 1240, 1122, 1074, 1043, 1008, 814, 504 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{10}H_{10}BrFO$ $[M]^+$: 243.9899, found: 243.9901 (0.8 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18k:** obtained as a colorless oil. **Rf**: 0.15 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.85-6.57 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.8 (d, *J* = 264.0 Hz), 133.1, 131.8, 130.0 (d, *J* = 4.5 Hz), 125.7, 118.2 (d, *J* = 2.3 Hz), 60.5 (d, *J* = 3.8 Hz), 33.5 (d, *J* = 5.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -127.4 ppm; **IR** (neat): ν 3354, 2951, 1661, 1489, 1099, 1085, 1045, 1009, 830, 494 cm^{-1}.



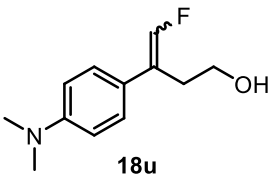
18p

4-fluoro-3-(thiophen-2-yl)but-3-en-1-ol 18p: obtained as a mixture of separable diastereomers (73% yield, 40 mg, d.r. = 68:32) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 50:50). **Major diastereomer (*E*)-18p:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.38 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (s, 0.5H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2.5H), 3.82-3.77 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.9 (d, *J* = 261.0 Hz), 138.8 (d, *J* = 9.0 Hz), 127.6, 124.4-124.3 (m, 2C), 116.5 (d, *J* = 12.8 Hz), 61.0 (d, *J* = 2.3 Hz), 31.4 (d, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.1 ppm; **IR** (neat): ν 3332, 3082, 2963, 2887, 1650, 1113, 1041, 809, 693 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for C_8H_9FOS $[M]^+$: 172.0358, found: 172.0353 (-2.9 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18p:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.20 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.34 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 81.0 Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.2 (d, *J* = 267.8 Hz), 136.4 (d, *J* = 4.5 Hz), 126.8, 126.1 (d, *J* = 9.0 Hz), 125.7 (d, *J* = 5.3 Hz), 113.0 (d, *J* = 2.3 Hz), 61.0 (d, *J* = 3.8 Hz), 33.4 (d, *J* = 6.8 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -120.5 ppm; **IR** (neat): ν 3343, 2952, 2892, 1650, 1234, 1108, 1045, 697 cm^{-1}.



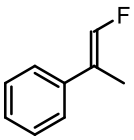
18t

3-(3-chlorophenyl)-4-fluorobut-3-en-1-ol 18t: obtained as a mixture of separable diastereomers (81% yield, 47 mg, d.r. = 74:26) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 50:50). **Major diastereomer (*E*)-18t:** obtained as a colorless oil. **Rf**: 0.43 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.17 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.9 (d, *J* = 261.0 Hz), 138.1 (d, *J* = 9.0 Hz), 134.8, 130.1, 127.9, 127.0 (d, *J* = 3.0 Hz), 125.1 (d, *J* = 4.0 Hz), 121.0 (d, *J* = 9.8 Hz), 60.7 (d, *J* = 2.3 Hz), 30.5 (d, *J* = 3.8 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -128.0 ppm; **IR** (neat): ν 3332, 2887, 1655, 1410, 1124, 1044, 780, 691 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{10}H_{10}ClFO$ $[M]^+$: 200.0404, found: 200.0410 (2.8 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18t:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.22 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.40 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 6.85-6.57 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.0 (d, *J* = 264.8 Hz), 136.0, 134.5, 129.8, 128.4 (d, *J* = 4.5 Hz), 128.0, 126.5 (d, *J* = 4.5 Hz), 118.1 (d, *J* = 1.5 Hz), 60.5 (d, *J* = 3.8 Hz), 33.5 (d, *J* = 5.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -127.0 ppm; **IR** (neat): ν 3347, 2927, 1662, 1476, 1108, 1046, 1016, 785, 700, 675 cm^{-1}.



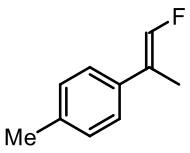
18u

3-(4-(dimethylamino)phenyl)-4-fluorobut-3-en-1-ol 18u: obtained as a mixture of separable diastereomers (87% yield, 51 mg, d.r. = 71:29) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 55:45). **Major diastereomer (*E*)-18u:** obtained as an orange oil. **Rf**: 0.20 (cyclohexane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22-7.15 (m, 2H), 6.99 (s, 0.5 H), 6.73-6.67 (m, 2.5H), 3.72-3.64 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.82-2.77 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.3, 146.0 (d, *J* = 256.5 Hz), 127.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 123.7 (d, *J* = 9.0 Hz), 121.3 (d, *J* = 8.3 Hz), 112.7, 61.1 (d, *J* = 2.3 Hz), 40.6, 30.6 (d, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -133.3 ppm; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{12}H_{16}FNO$ $[M]^+$: 209.1216, found: 209.1220 (1.8 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-18u:** obtained as an orange oil. **Rf**: 0.14 (cyclohexane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.32 (m, 2H), 6.74-6.68 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.55-2.49 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.0, 144.3 (d, *J* = 261.0 Hz), 129.1 (d, *J* = 5.3 Hz), 121.6, 118.3, 112.3, 60.9 (d, *J* = 3.8 Hz), 40.5, 33.5 (d, *J* = 6.8 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.5 ppm; **IR** (neat): ν 3347, 2883, 1610, 1521, 1353, 1107, 1043, 946, 813, 570, 523 cm^{-1}.



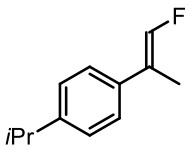
20a

(*E*)-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)benzene 20a: obtained as a colorless liquid (78% ^{19}F NMR yield, 56% isolated yield, 67 mg, d.r. = 95:5) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.70 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.27 (m, 5H), 7.05-6.76 (m, 1H), 2.05-2.04 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.2 (d, *J* = 256.5 Hz), 137.8 (d, *J* = 9.0 Hz), 128.8, 127.6 (d, *J* = 0.8 Hz), 126.1 (d, *J* = 3.8 Hz), 120.3 (d, *J* = 9.8 Hz), 12.5 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -131.7 ppm; **IR** (neat): ν 2955, 2923, 2854, 1741, 1461, 1377, 1232, 1155, 860 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for C_9H_9F $[M]^+$: 136.0688, found: 136.0689 (0.3 ppm).



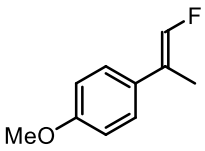
20b

(*E*)-1-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)-4-methylbenzene 20b: obtained as a colorless liquid (94% ^{19}F NMR yield, 58% isolated yield, 47 mg, d.r. = 94:6) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.70 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.13 (m, 4H), 6.88 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.7 (d, *J* = 255.0 Hz), 137.3 (d, *J* = 1.5 Hz), 134.7 (d, *J* = 8.3 Hz), 129.4, 125.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 120.0 (d, *J* = 9.8 Hz), 21.2, 12.4 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -132.8 ppm; **IR** (neat): ν 2959, 2925, 1665, 1515, 1118, 1064, 805, 539 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{10}H_{11}F$ $[M]^+$: 150.0845, found: 150.0837 (-4.9 ppm).



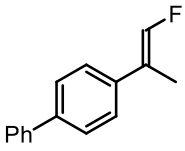
20c

(*E*)-1-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)-4-isopropylbenzene 20c: obtained as a colorless liquid (98% ^{19}F NMR yield, 80% isolated yield, 67 mg, d.r. = 93:7) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.76 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.18 (m, 4H), 7.04-6.74 (m, 1H), 2.90 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.04-2.02 (m, 3H), 1.26-1.24 (m, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 148.3 (d, *J* = 1.5 Hz), 145.8 (d, *J* = 255.8 Hz), 135.1 (d, *J* = 4.5 Hz), 126.8, 126.0 (d, *J* = 3.8 Hz), 120.0 (d, *J* = 9.8 Hz), 33.9, 24.1, 12.4, 12.3 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -132.7 ppm; **IR** (neat): ν 3090, 2961, 2928, 2871, 1664, 1461, 1118, 1065, 836, 813, 564 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{12}H_{15}F$ $[M]^+$: 178.1158, found: 178.1163 (2.7 ppm).



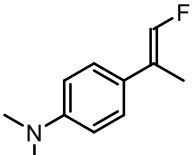
20d

(*E*)-1-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)-4-methoxybenzene 20d: obtained as a light yellow liquid (99% ^{19}F NMR yield, 87% isolated yield, 71 mg, d.r. = 95:5) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 80:20). **Rf**: 0.21 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.00-6.70 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.02-2.00 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.2, 145.3 (d, *J* = 255.0 Hz), 130.0 (d, *J* = 8.3 Hz), 127.1 (d, *J* = 3.8 Hz), 119.6 (d, *J* = 9.8 Hz), 114.1, 55.4, 12.5 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -133.6 ppm; **IR** (neat): ν 3000, 2957, 2838, 1664, 1608, 1513, 1245, 1109, 1032, 832, 806, 587 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{10}H_{11}FO$ $[M]^+$: 166.0794, found: 166.0794 (0.0 ppm).



20e

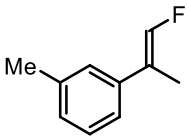
(*E*)-4-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)-1,1'-biphenyl 20e: obtained as a white solid (74% yield, 63 mg, d.r. = 93:7) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Mp**: 116-117 °C; **Rf**: 0.75 (cyclohexane:Et_2O, 90:10); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61-7.56 (m, 4H), 7.47-7.33 (m, 5H), 6.98 (d, *J* = 87.0 Hz, 1H), 2.09-2.08 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.2 (d, *J* = 256.5 Hz), 140.7, 140.4 (d, *J* = 1.5 Hz), 136.6 (d, *J* = 9.0 Hz), 129.0, 127.5, 127.4, 127.1, 126.3 (d, *J* = 3.8 Hz), 119.8 (d, *J* = 10.5 Hz), 12.3 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -131.4 ppm; **IR** (neat): ν 3037, 2997, 2924, 1655, 1409, 1115, 1065, 819, 760, 719, 689, 444 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{15}H_{13}F$ $[M]^+$: 212.1001, found: 212.1002 (0.3 ppm).



20f

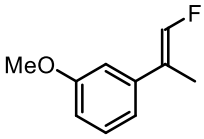
(*E*)-4-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)-*N*,*N*-dimethylaniline 20f: obtained as a light yellow amorphous solid (99% yield, 69 mg, d.r. = 95:5) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 80:20). **Rf**: 0.85 (pentane:Et_2O, 70:30); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.18 (m, 2H), 7.00 (s, 0.5H), 6.72-6.69 (m, 2.5H), 2.95 (s, 3H), 2.01-2.00 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150.1, 144.7 (d, *J* = 252.8 Hz), 126.7 (d, *J* =

3.0 Hz), 125.6 (d, *J* = 8.3 Hz), 119.7 (d, *J* = 9.8 Hz), 112.7, 40.7, 12.3 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -135.7 ppm; **IR** (neat): ν 3102, 3048, 2924, 2804, 1653, 1609, 1520, 1350, 1229, 1101, 1062, 940, 821, 796, 571, 481 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{11}H_{14}FN$ $[M]^+$: 179.1110, found: 179.1115 (2.9 ppm).



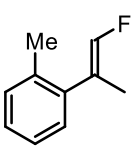
20g

(*E*)-1-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)-3-methylbenzene 20g: obtained as a light yellow liquid (86% ^{19}F NMR yield, 49% isolated yield, 39 mg, d.r. = 95:5) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.68 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.20 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 3H), 7.04-6.74 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.04-2.02 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.0 (d, *J* = 255.8 Hz), 138.3, 137.7 (d, *J* = 8.3 Hz), 128.6, 128.3 (d, *J* = 0.8 Hz), 126.8 (d, *J* = 3.0 Hz), 123.1 (d, *J* = 3.0 Hz), 120.2 (d, *J* = 9.0 Hz), 21.6, 12.4 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -132.0 ppm; **IR** (neat): ν 3036, 2925, 2863, 1666, 1446, 1116, 1077, 1065, 780, 645 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{10}H_{11}F$ $[M]^+$: 150.0845, found: 150.0848 (1.8 ppm).



20h

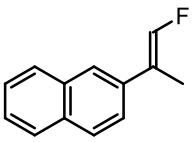
(*E*)-1-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)-3-methoxybenzene 20h: obtained as a light yellow liquid (90% ^{19}F NMR yield, 85% isolated yield, 69 mg, d.r. = 95:5) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 80:20). **Rf**: 0.24 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.25 (m, 1H), 7.06-6.76 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.04-2.02 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.8, 146.3 (d, *J* = 256.5 Hz), 139.2 (d, *J* = 9.0 Hz), 129.7, 120.3 (d, *J* = 9.8 Hz), 118.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 112.6 (d, *J* = 0.8 Hz), 112.1 (d, *J* = 3.0 Hz), 55.3, 12.4 (d, *J* = 5.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -131.5 ppm; **IR** (neat): ν 3006, 2956, 2837, 1664, 1601, 1578, 1428, 1291, 1217, 1115, 1045, 775, 693 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{10}H_{11}FO$ $[M]^+$: 166.0794, found: 166.0801 (4.4 ppm).



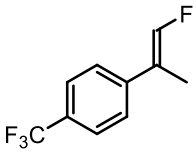
20i

(*E*)-1-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)-2-methylbenzene 20i: obtained as a light yellow liquid (92% ^{19}F NMR yield, 42% isolated yield, 34 mg, d.r. = 82:18) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.68 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.01-2.00 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.2 (d, *J* = 257.3 Hz), 137.6 (d, *J* = 9.8 Hz), 130.4, 129.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 128.9, 127.8, 125.9, 120.2 (d, *J* = 8.3 Hz), 19.8, 14.6 (d, *J* = 5.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -

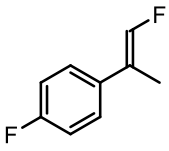
131.1 ppm; **IR** (neat): ν 3066, 3020, 2926, 2861, 1674, 1457, 1108, 1061, 758, 725, 455 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{10}H_{11}F$ $[M]^+$: 150.0845, found: 150.0845 (-0.2 ppm).


20j

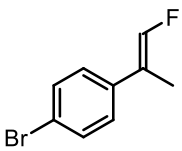
(*E*)-2-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)naphthalene 20j: obtained as a white solid (76% yield, 63 mg, d.r. = 93:7) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Mp**: 39-40 °C; **Rf**: 0.78 (cyclohexane:Et_2O, 90:10); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87-7.81 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.24-6.95 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.6 (d, *J* = 256.5 Hz), 135.0 (d, *J* = 8.3 Hz), 133.6, 132.8, 128.3, 128.0, 127.7, 126.5, 126.0, 124.7 (d, *J* = 4.5 Hz), 124.0 (d, *J* = 2.3 Hz), 120.1 (d, *J* = 9.8 Hz), 12.3 (d, *J* = 6.8 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.9 ppm; **IR** (neat): ν 3057, 2924, 1655, 1594, 1384, 1106, 1069, 1057, 860, 810, 747, 730, 480, 472 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{13}H_{11}F$ $[M]^+$: 186.0845, found: 186.0845 (0.2 ppm).


20k

(*E*)-1-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene 20k: obtained as a yellow liquid (94% ^{19}F NMR yield, 58% isolated yield, 50 mg, d.r. = 95:5) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.58 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.57 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.09-6.81 (m, 1H), 2.07-2.05 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.1 (d, *J* = 259.5 Hz), 141.4 (d, *J* = 7.5 Hz), 129.6 (qd, *J* = 32.3 & 1.5 Hz), 128.2 (d, *J* = 6.0 Hz), 126.2 (d, *J* = 3.0 Hz), 125.7 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.3 (q, *J* = 270.0 Hz), 12.2 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -63.1 (3F), -128.5 ppm; **IR** (neat): ν 2930, 1664, 1618, 1413, 1323, 1166, 1112, 1073, 845, 821 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{10}H_8F_4$ $[M]^+$: 204.0562, found: 204.0556 (-3.2 ppm).

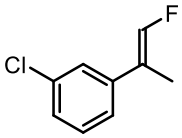

20l

(*E*)-1-fluoro-4-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)benzene 20l: obtained as a colorless liquid (83% ^{19}F NMR yield, 33% isolated yield, 27 mg, d.r. = 95:5) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.61 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.23 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2.5H), 6.71-6.70 (m, 0.5H), 2.03-2.01 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.4 (dd, *J* = 244.9 & 1.1 Hz), 145.9 (dd, *J* = 256.1 & 1.1 Hz), 133.7 (dd, *J* = 9.0 & 3.0 Hz), 127.6 (dd, *J* = 7.9 & 3.0 Hz), 119.4 (d, *J* = 10.5 Hz), 115.6 (d, *J* = 21.0 Hz), 12.6 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -115.6, -131.5 ppm; **IR** (neat): ν 2923, 2955, 2855, 1729, 1668, 1512, 1233, 1123, 1064, 838, 816, 578 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_9H_8F_2$ $[M]^+$: 154.0594, found: 154.0590 (-2.9 ppm).



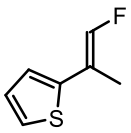
20m

(*E*)-1-bromo-4-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)benzene 20m: obtained as a light yellow amorphous solid (87% ^{19}F NMR yield, 68% isolated yield, 58 mg, d.r. = 95:5) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.62 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48-7.43 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.04-6.75 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.3 (d, *J* = 258.0 Hz), 136.6 (d, *J* = 9.0 Hz), 131.8, 127.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.4 (d, *J* = 1.5 Hz), 119.4 (d, *J* = 10.5 Hz), 12.3 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.4 ppm; **IR** (neat): ν 2959, 2925, 2858, 1661, 1489, 1124, 1077, 1008, 811, 486 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for C_9H_8BrF $[M]^+$: 213.9793, found: 213.9794 (0.5 ppm).



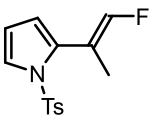
20n

(*E*)-1-chloro-3-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)benzene 20n: obtained as a colorless liquid (94% ^{19}F NMR yield, 65% isolated yield, 53 mg, d.r. = 94:6) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.61 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.16 (m, 4H), 7.05-6.76 (m, 1H), 2.03-2.01 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.7 (d, *J* = 258.0 Hz), 139.6 (d, *J* = 9.0 Hz), 134.6, 129.9, 127.6 (d, *J* = 1.5 Hz), 126.2, 124.1 (d, *J* = 3.8 Hz), 119.3 (d, *J* = 10.5 Hz), 12.2 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.9 ppm; **IR** (neat): ν 3090, 2927, 1665, 1123, 1083, 1062, 811, 780, 700, 689 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_9H_8{}^{37}ClF$ $[M]^+$: 172.0269, found: 172.0269 (0.0 ppm).



20o

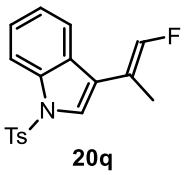
(*E*)-2-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)thiophene 20o: obtained as a colorless liquid (93% ^{19}F NMR yield, 44% isolated yield, 42 mg, d.r. = 86:14) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.67 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-6.94 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.5 (d, *J* = 258.8 Hz), 140.4 (d, *J* = 8.3 Hz), 127.4, 123.6-123.5 (m, 2C), 115.3 (d, *J* = 13.5 Hz), 12.8 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -132.9 ppm; **IR** (neat): ν 3080, 2924, 2855, 1659, 1438, 1225, 1114, 1055, 850, 805, 692 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for C_7H_8FS $[M+H]^+$: 143.0331, found: 143.0337 (4.4 ppm).



20p

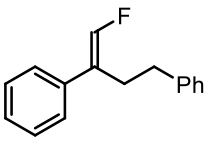
(*E*)-3-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indole 20p: obtained as a mixture of non-separable diastereomers (83% yield, 58 mg, d.r. = 88:12) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 90:0). **Rf**: 0.42 (pentane:Et_2O, 80:20); **^{1}H NMR** (300 MHz, C_6D_6): δ 7.63-7.59 (m, 0.48H, minor), 7.53-7.49 (m, 2H, major), 7.39-7.38 (m, 1.24H), 6.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 0.48H, minor), 6.53-6.49 (m, 2H, major), 6.25-6.24 (m, 0.5H, major), 6.22-

6.21 (m, 0.12H, minor), 5.98-5.96 (m, 0.85H), 5.91 (t, *J* = 3 Hz, 1H, major), 5.83-5.82 (m, 0.24H, minor), 5.77-5.75 (m, 1H, major), 2.02-2.01 (m, 3H, major), 1.78-1.76 (m, 0.72H, minor), 1.72-1.71 (m, 3.72H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, C_6D_6): δ 148.5 (d, *J* = 264.8 Hz), 146.6 (d, *J* = 258.8 Hz), 144.7, 144.5, 136.7-136.6 (m, 2C), 131.8 (d, *J* = 13.5 Hz), 129.7, 127.2-127.1 (m, 2C), 125.0 (d, *J* = 0.8 Hz), 124.3, 121.0, 116.3 (d, *J* = 2.3 Hz), 115.7 (d, *J* = 1.5 Hz), 113.8, 113.4 (d, *J* = 14.3 Hz), 112.9, 112.4, 112.2, 21.1, 18.2 (d, *J* = 3.0 Hz), 15.5, 15.4 (d, *J* = 3.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -123.1 (major), -123.6 (minor) ppm; **IR** (neat): ν 2928, 2253, 1744, 1597, 1451, 1366, 1171, 1148, 1116, 1068, 1047, 814, 674, 593, 540 cm^{-1}; **HRMS** (AP+) calcd for $C_{14}H_{15}FNO_2S$ $[M+H]^+$: 280.0808, found: 280.0816 (2.9 ppm).



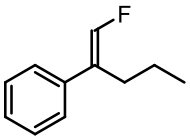
20q

(*E*)-3-(1-fluoroprop-1-en-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indole 20q: obtained as a white amorphous solid (78% yield, 57 mg, d.r. = 99:1) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 80:20). **Rf**: 0.42 (pentane:Et_2O, 80:20); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03-7.99 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.37-7.22 (m, 4.5H), 6.96-6.95 (m, 0.5H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (dd, *J* = 3 & 3Hz) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.8 (d, *J* = 256.5 Hz), 145.2, 135.6, 135.2, 130.1, 128.7, 127.0, 125.1, 123.6, 123.4 (d, *J* = 6.8 Hz), 120.8, 120.0 (d, *J* = 9.8 Hz), 114.0, 113.0 (d, *J* = 12.0 Hz), 21.7, 12.8 (d, *J* = 6.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.9 ppm; **IR** (neat): ν 3148, 2957, 2921, 2874, 1666, 1445, 1364, 1173, 1122, 1087, 741, 680, 666, 581, 566, 536 cm^{-1}; **HRMS** (ES+) calcd for $C_{18}H_{20}FN_2O_2S$ $[M+NH_4]^+$: 347.1230, found: 347.1239 (2.6 ppm).



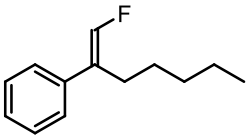
22a

(*E*)-(4-fluorobut-3-ene-1,3-diyl)dibenzene 22a: obtained as a light yellow oil (97% ^{19}F NMR yield, 65% isolated yield, 45 mg, d.r. = 96:4) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 95:5). **Rf**: 0.45 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49-7.26 (m, 10H), 6.87 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.2 (d, *J* = 258.0 Hz), 141.7, 136.4 (d, *J* = 6.0 Hz), 128.8, 128.5, 128.4, 127.7, 127.0 (d, *J* = 3.0 Hz), 126.1, 124.5 (d, *J* = 9.0 Hz), 34.2 (d, *J* = 2.3 Hz), 28.8 (d, *J* = 3.8 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.8 ppm; **IR** (neat): ν 3028, 2928, 2864, 1660, 1495, 1454, 1118, 757, 741, 694 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{16}H_{15}F$ $[M]^+$: 226.1158, found: 226.1160 (1.1 ppm).



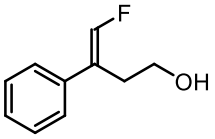
22b

(*E*)-(1-fluoropent-1-en-2-yl)benzene 22b: obtained as a colorless liquid (93% ^{19}F NMR yield, 50% isolated yield, 33 mg, d.r. = 98:2) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.82 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.19 (m, 5H), 6.70 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.0 (d, *J* = 256.5 Hz), 136.8 (d, *J* = 9.8 Hz), 128.7, 127.5, 127.0 (d, *J* = 3.0 Hz), 125.1 (d, *J* = 9.8 Hz), 28.6 (d, *J* = 4.5 Hz), 21.0 (d, *J* = 2.3 Hz), 13.8 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -131.9 ppm; **IR** (neat): ν 2963, 2920, 2851, 1463, 1260, 1016, 798 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{11}H_{13}F$ $[M]^+$: 164.1001, found: 164.0993 (-4.9 ppm).



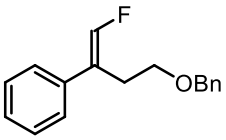
22c

(*E*)-(1-fluorohept-1-en-2-yl)benzene 22c: obtained as a colorless liquid (96% ^{19}F NMR yield, 70% isolated yield, 47 mg, d.r. = 96:4) after column chromatography on silica gel (100% pentane). **Rf**: 0.84 (100% pentane); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.26 (m, 5H), 6.78 (d, *J* = 87.0 Hz, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.43-1.27 (m, 6H), 0.87-0.83 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.9 (d, *J* = 256.5 Hz), 136.8 (d, *J* = 9.0 Hz), 128.7, 127.5, 126.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 125.4 (d, *J* = 9.0 Hz), 31.6, 27.5 (d, *J* = 2.3 Hz), 26.6 (d, *J* = 4.5 Hz), 22.5, 14.2 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -132.0 ppm; **IR** (neat): ν 2957, 2928, 2861, 1660, 1445, 1122, 1107, 758, 696 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{13}H_{17}F$ $[M]^+$: 192.1314, found: 192.1304 (-5.6 ppm).



22d

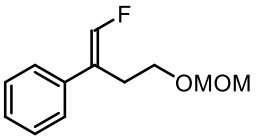
(*E*)-4-fluoro-3-phenylbut-3-en-1-ol 22d: obtained as a light yellow liquid (72% yield, 48 mg, d.r. = 81:19) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 50:50). **Rf**: 0.42 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.29 (m, 5H), 6.89 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.73-3.67 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.4 (d, *J* = 258.8 Hz), 136.1 (d, *J* = 9.0 Hz), 128.8, 127.8, 126.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.7 (d, *J* = 8.3 Hz), 60.8 (d, *J* = 3.0 Hz), 30.6 (d, *J* = 3.8 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.7 ppm; **IR** (neat): ν 3363, 2963, 2886, 1659, 1118, 1044, 758, 696, 639, 594, 503 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{10}H_{11}FO$ $[M]^+$: 166.0794, found: 166.0798 (2.3 ppm).



22e

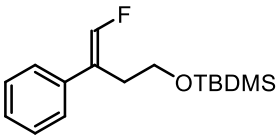
(*E*)-(4-(benzyloxy)-1-fluorobut-1-en-2-yl)benzene 22e: obtained as a yellow oil (76% yield, 52 mg, d.r. = 96:4) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 95:5). **Rf**: 0.68 (pentane:Et_2O, 80:20); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33-7.26 (m, 10H), 6.84 (d, *J* = 87.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.53 (t, *J*

= 7.5 Hz, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.0 (d, *J* = 258.8 Hz), 138.5, 136.4 (d, *J* = 9.0 Hz), 128.7, 128.4, 127.7-127.6 (m, 3C), 127.0 (d, *J* = 3.0 Hz), 122.1 (d, *J* = 8.3 Hz), 72.9, 68.2 (d, *J* = 3.0 Hz), 27.7 (d, *J* = 4.5 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.8 ppm; **IR** (neat): ν 3032, 2860, 1658, 1495, 1454, 1118, 1071, 759, 733, 695 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{17}H_{18}FO$ $[M+H]^+$: 257.1342, found: 257.1353 (4.3 ppm).



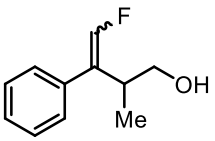
22f

(*E*)-(1-fluoro-4-(methoxymethoxy)but-1-en-2-yl)benzene 22f: obtained as a light yellow liquid (79% yield, 53 mg, d.r. = 99:1) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **Rf**: 0.67 (pentane:Et_2O, 80:20); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43-7.26 (m, 5H), 6.84 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.88-2.82 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.0 (d, *J* = 258.8 Hz), 136.2 (d, *J* = 9.0 Hz), 128.8, 127.8, 126.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 122.0 (d, *J* = 9.0 Hz), 96.4, 65.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 55.2, 27.7 (d, *J* = 3.8 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.8 ppm; **IR** (neat): ν 2929, 2884, 1659, 1445, 1149, 1108, 1071, 1030, 916, 758, 697 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{12}H_{15}FO_2$ $[M]^+$: 210.1056, found: 210.1059 (1.3 ppm).



22g

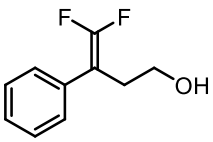
(*E*)-tert-butyl((4-fluoro-3-phenylbut-3-en-1-yl)oxy)dimethylsilane 22g: obtained as pale yellow liquid (60% yield, 42 mg, d.r. = 96:4) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 85:15). **Rf**: 0.42 (pentane:Et_2O, 80:20); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43-7.26 (m, 5H), 6.83 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 6H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.0 (d, *J* = 258.8 Hz), 136.6 (d, *J* = 9.8 Hz), 128.7, 127.6, 126.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 122.3 (d, *J* = 9.0 Hz), 61.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 30.9 (d, *J* = 3.8 Hz), 26.0, 18.4, -5.3 ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.1 ppm; **IR** (neat): ν 2955, 2929, 2857, 1661, 1472, 1255, 1121, 1098, 1070, 830, 774, 757, 696 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{16}H_{26}FOSi$ $[M+H]^+$: 281.1737, found: 281.1738 (0.5 ppm).



24a

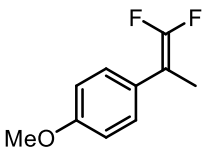
4-fluoro-2-methyl-3-phenylbut-3-en-1-ol 24a: obtained as a mixture of separable diastereomers (72% yield, 40 mg, d.r. = 50:50) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 50:50). **Major diastereomer (*E*)-24a:** obtained as a pale yellow oil. **Rf**: 0.45 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.23 (m, 5H), 6.64 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 147.2 (d, *J* = 261.0 Hz), 135.8 (d, *J* = 10.5 Hz), 129.0 (d, *J*

= 3.0 Hz), 128.5, 127.8, 127.0 (d, *J* = 6.0 Hz), 65.8 (d, *J* = 4.0 Hz), 37.2, 15.5 (d, *J* = 4.0 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -129.2 ppm; **IR** (neat): ν 3344, 2931, 1656, 1444, 1107, 1063, 1027, 761, 699, 655, 646 cm^{-1}; **HRMS** (CI+) calcd for $C_{11}H_{13}FO$ $[M]^+$: 180.0950, found: 180.0946 (-2.2 ppm). **Minor diastereomer (*Z*)-24a:** obtained as a yellow oil. **Rf**: 0.25 (pentane:Et_2O, 50:50); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.26 (m, 5H), 6.66 (d, *J* = 84.0 Hz, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.74-2.63 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.7 (d, *J* = 257.3 Hz), 134.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 128.9 (d, *J* = 2.3 Hz), 128.4, 127.7, 125.4 (d, *J* = 3.0 Hz), 65.7 (d, *J* = 3.0 Hz), 38.5 (d, *J* = 4.5 Hz), 16.0 (d, *J* = 2.3 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -132.9 ppm; **IR** (neat): ν 3350, 2931, 1664, 1495, 1443, 1027, 771, 698, 664 cm^{-1}.



2a''

4,4-difluoro-3-phenylbut-3-en-1-ol 2a'': obtained as a pale yellow liquid (70% yield, 21 mg) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 60:40). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40-7.28 (m, 5H), 3.68-3.63 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154.4 (dd, *J* = 289.5 & 285.8 Hz), 133.3 (dd, *J* = 4.5 & 3.0 Hz), 128.9, 128.7, 128.4-128.3 (m), 127.6, 60.6 (dd, *J* = 3.8 & 2.3 Hz), 31.3 (d, *J* = 1.5 Hz) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -90.2, -91.0 ppm; **IR** (neat): ν 3337, 3062, 2968, 2880, 1728, 1233, 1122, 1046, 928, 762, 729, 696, 580 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{10}H_{10}F_2O$ $[M]^+$: 184.0700, found: 184.0706 (3.4 ppm).



20d'

1-(1,1-difluoroprop-1-en-2-yl)-4-methoxybenzene 20d': obtained as a light yellow liquid (98% yield, 72 mg) after column chromatography on silica gel (pentane:Et_2O, from 100:0 to 90:10). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.28 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.95-1.93 (m, 3H) ppm; **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.6, 153.4 (dd, *J* = 286.9 & 283.9 Hz), 128.7 (dd, *J* = 4.5 & 3.8 Hz), 127.3-127.1 (m, 2C), 113.9, 55.4, 13.5-13.4 (m) ppm; **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): δ -92.2, -92.5 ppm; **IR** (neat): ν 3004, 2964, 2937, 2838, 1727, 1610, 1514, 1292, 1235, 1181, 1134, 1104, 1032, 899, 829, 559 cm^{-1}; **HRMS** (EI+) calcd for $C_{10}H_{10}F_2O$ $[M]^+$: 184.0700, found: 184.0704 (2.1 ppm).

VI. Références

1. A. A. Yaroshevsky, *Geochem. Int.* **2006**, *44*, 48-55.

2. H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *102*, 1543-1544.

3. J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455-1456.

4. C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Pleven, J. Scheiner, *Nature* **1957**, *179*, 663-666.

5. a) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432−2506. b) E. A. Ilardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832-2842. c) H. Mei, J. Han, S. Fustero, M. Medio-Simon, D. M. Sedgwick, C. Santi, R. Ruzziconi, V. A. Soloshonok, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11797-11819.

6. B. G. de la Torre, F. Albericio, *Molecules* **2020**, *25*, 745-758.

7. a) J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpont, in *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, **2008**. b) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319. c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.

8. a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886. b) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880.

9. M. Jagodzinska, F. Huguenot, G. Candiani, M. Zanda, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 49-51.

10. F. Lehmann, *Arch. Exp. Path. Pharmakol.* **1928**, *130*, 250-255.

11. W. Zhu, J. Wang, S. Wanga, Z. Gu, J. L. Aceña, K. Izawa, H. Liu, V. A. Soloshonok, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37-54.

12. a) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1744-1754. b) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264. c) J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650-682. d) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683-730.

13. a) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986-4987. b) X. Yang, T. Wu, R. J. Phipps, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826-870. c) T. Besset, T. Poisson, X. Pannecoucke, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *178*, 225-240. d) X.-H. He, Y.-L. Ji, C. Peng, B. Hana, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1923-1957.

14. R. J. Abraham, S. L. R. Ellison, P. Schonholzer, W. A. Thomas, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2101-2110.

15. a) S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151-1157. b) M. Drouin, J.-F. Paquin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2637-2658.

16. M. C. Pirrung, J. Chen, E. G. Rowley, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7103-7110.

17. a) P. Bey, J. Fozard, J. M. Lacoste, I. A. McDonald, M. Zreika, M. G. Palfreyman, J. *Med. Chem.* **1984**, *27*, 9-10. b) J. R. McCarthy, D. P. Matthews, D. Stemerick, E. W. Huber, P. Bey, B. J. Lippert, R. D. Snyder, P. S. Sunkara, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7439-7440. c) Y. Asahina, K. Iwase, F. Iinuma, M. Hosaka, T. Ishizaki, *J. Med. Chem.* **2005**, *48,* 3194-3202.

18. D. M. Brestensky, D. E. Huseland, C. McGettigan, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3749-3752.

19. a) W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293. b) D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5677-5680. c) T. M. Koenig, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3237-3240.

20. a) W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823. b) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2153-2166. c) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2789-2798.

21. C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916-2927.

22. a) B. H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123,* 12917-12918. b) B. H. Lipshutz, A. Lower, K. Noson, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4045-4048. c) S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498-504. d) A. J. Jordan, G. Lalic, J. P. Sadighi*, Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8318-8372. e) W. Zeng, X. Tan, Y. Yu, G.-Q. Chen, X. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 858-862. f) C. Rasson, O. Riant, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, DOI : 10.1021/acs.oprd.9b00443.

23. O. V. Zatolochnaya, S. Rodríguez, Y. Zhang, K. S. Lao, S. Tcyrulnikov, G. Li, X.-J. Wang, B. Qu, S. Biswas, H. P. R. Mangunuru, D. Rivalti, J. D. Sieber, J.-N. Desrosiers, J. C. Leung, N. Grinberg, H. Lee, N. Haddad, N. K. Yee, J. J. Song, M. C. Kozlowski, C. H. Senanayakea, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4505-4510.

24. B. H. Lipshutz, H. Shimizu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2228-2230.

25. B. H. Lipshutz, C. C. Caires, P. Kuipers, W. Chrisman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3085-3088.

26. R. T. H. Linstadt, C. A. Peterson, C. I. Jette, Z. V. Boskovic, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 328-331.

27. A. Nagy, L. Collard, K. Indukuri, T. Leyssens, O. Riant, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8705-8708.

28. B. H. Lipshutz, A. Lower, R. J. Kucejko, K. Noson, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2969-2972.

29. a) D. Noh, H. Chea, J. Ju, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6062-6064. b) Y. Xi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6703-6706. c) Y. Xi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12758-12772.

30. M. W. Gribble, M. T. Pirnot, J. S. Bandar, R. Y. Liu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2192-2195.

31. a) E. Ascic, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4666-4669. b) Y.-M. Wang, N. C. Bruno, Á. L. Placeres, S. Zhu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10524-10527.

32. a) Y.-M. Wang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5024-5027. b) Q.-F. Xu-Xu, X. Zhang, S.-L. You, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1530-1534.

33. S. D. Friis, M. T. Pirnot, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8372-8375.

34. a) J. S. Bandar, E. Ascic, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5821-5824. b) Y. Zhou, J. S. Bandar, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8126-8129.

35. Y.-Y. Gui, N. Hu, X.-W. Chen, L.-L. Liao, T. Ju, J.-H. Ye, Z. Zhang, J. Li, D.-G. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17011-17014.

36. Y. Zhou, O. D. Engl, J. S. Bandar, E. D. Chant, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6672-6675.

37. a) J. S. Bandar, M. T. Pirnot, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14812-14818. b) M. T. Pirnot, Y.-M. Wang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 48-57. c) S. Guo, J. C. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15976-15984. d) F. Xie, B. Shen, X. Li, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7154-7157. e) T. Takata, K. Hirano, M. Miura, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4284-4288.

38. H. Wang, J. C. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8428-8431.

39. S. Feng, H. Hao, P. Liu, S. L. Buchwald, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 282-291.

40. a) S.-L. Shi, Z. L. Wong, S. L. Buchwald, *Nature* **2016**, *532*, 353-356. b) S. Ichikawa, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8736-8739.

41. Additions sur cétones : a) Y. Yang, I. B. Perry, G. Lu, P. Liu, S. L. Buchwald, *Science* **2016**, *353*, 144-150. b) W. J. Jang, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12116-12120. c) K. Li, X. Shao, L. Tseng, S. J. Malcolmson, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 598-601. d) E. Y. Tsai, R. Y. Liu, Y. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2007-2011. e) C. Li, R. Y. Liu, L. T. Jesikiewicz, Y. Yang, P. Liu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5062-5070. Additions sur imines : a) Y. Du, L.-W. Xu, Y. Shimizu, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14146-16147. b) E. Ascic, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4666-4669. c)Y. Yang, I. B. Perry, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9787-9790. d) M. Li, J. Wang, F. Meng, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7288-7292.

42. Y. Park, J. Yun, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8779-8782.

43. T. Pan, P. Shi, B. Chen, D.-G. Zhou, Y.-L. Zeng, W.-D. Chu, L. He, Q.-Z. Liu, C.-A. Fan, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6397-6402.

44. a) X. Dong, A. Weickgenannt, M. Oestreich, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15547-15554. b) X. Dong, Y. Kita, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10728-10731.

45. T. N. T. Nguyen, N. O. Thiel, J. F. Teichert, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11686-11689.

46. Y.-X. Tan, X.-Q. Tang, P. Liu, D.-S. Kong, Y.-L. Chen, P. Tian, G.-Q. Lin, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 248-251.

47. D. H. Apella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473-9474.

48. B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, B. R. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352-8353.

49. B. H. Lipshutz, B. A. Frieman, J. B. Unger, D. M. Nihan, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 606-614.

50. S. Mimura, S. Mizushima, Y. Shimizu, M. Sawamura, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 537-543.

51. G. Hughes, M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253-11258.

52. M. P. Rainka, J. E. Milne, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6177-6180.

53. a) B. H. Lipshutz, N. Tanaka, B. R. Taft, C.-T. Lee, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1963-1966. b) B. H. Lipshutz, C.-T. Lee, B. R. Taft, *Synthesis* **2007**, *20*, 3257-3260.

54. M. P. Rainka, Y. Aye, S. L. Buchwald, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5821-5823.

55. M. Movassaghi, A. E. Ondrus, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4423-4426.

56. M. Li, H.-F. Xia, L.-Y. Yang, T. Hong, L.-J. Xie, S. Li, J. Wu, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 9187-9192.

57. Y. Moritani, D. H. Appella, V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6797-6798.

58. V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2892-2893.

59. B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, T. B. Petersen, P. P. Papa, A. A. Lover, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1273-1275.

60. B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4789-4792.

61. Y. Zhou, J. S. Bandar, R. Y. Liu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 606-609.

62. C. Czekelius, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4793-4795.

63. C. Czekelius, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4575-4577.

64. C. Czekelius, E. M. Carreira, Org. *Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 633-636.

65. D. Lee, D. Kim, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2785-2787.

66. a) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329-3332. b) J.-N. Desrosiers, A. B. Charrette, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5955-5957.

67. L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131-163.

68. C. C. Meyer, E. Ortiz, M. J. Krische, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 8, 3721-3748.

69. D. Zhao, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1403-1407.

70. J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche, O. Riant, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1292-1297.

71. O. Chuzel, J. Deschamp, C. Chausteur, O. Riant, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5943-5946.

72. H. W. Lam, P. M. Joensuu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4225-4228.

73. B. H. Lipshutz, B. Amorelli, J. B. Unger, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14378-14379.

74. a) J. Ou, W.-T. Wong, P. Chiu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5971. b) J. Ou, W.-T. Wong, P. Chiu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3450-3456.

75. Y. Du, L.-W. Xu, Y. Shimizu, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16146-16147.

76. C. Zhong, Y. Huang, H. Zhang, Q. Zhou, Y. Liu, P. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2750-2754.

77. K. Dong, Y. Li, Z. Wang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14191-14195.

78. a) X. Zhang, T. Uemura, K. Matsumura, N. Sayo, H. Kumobayashi, H. Takaya, *Synlett* **1994**, *7*, 501-503. b) T. Uemura, X. Zhang, K. Matsumura, N. Sayo, H. Kumobayashi, T. Ohta, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5510-5516. c) L. Qiu, Y.-M. Li, F. Y. Kwong, W.-Y. Yu, Q.-H. Fan, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 517-520. d) A. Alimardanov, A. Nikitenko, T. J. Connolly, G. Feigelson, A. W. Chan, Z. Ding, M. Ghosh, X. Shi, J. Ren, E. Hansen, R. Farr, M. MacEwan, S. Tadayon, M. D. Springer, A. F. Kreft, D. M. Ho, J. R. Potoski, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1161-1168.

79. J. Chen, P. Yuan, L. Wang, Y. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7045-7051.

80. P. Yuan, J. Chen, J. Zhao, Y. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8503-8507.

82. a) S. Guo, P. Yang, J. S. Zhou, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12115-12117 (voir le SI). b) R. Corberán, N. W. Mszar, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7079 -7082.

83. Z. C. Litman, Y. Wang, H. Zhao, J. F. Hartwig, *Nature* **2018**, *560*, 355-359.

84. a) E. Massolo, M. Benaglia, M. Orlandi, S. Rossi, G. Celentano, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3589-3595. b) E. Martinelli, A. C. Vicini, M. Mancinelli, A. Mazzanti, P. Zani, L. Bernardi, M. Fochi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 658-660.

85. T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456-494.

86. C. Benhaim, L. Bouchard, G. Pelletier, J. Sellstedt, L., S. Daigneault, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2008-2011.

87. a) S. Kerdphon, S. Ponra, J. Yang, H. Wu, L. Eriksson, P. G. Andersson, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6169-6176. Pour un exemple isolé, voir : b) S. Ponra, W. Rabten, J. Yang, H. Wu, S. Kerdphon, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13878-13883.

88. a) G. M. Rubottom, M. A. Vazquez, D. R. Pelegrina, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *49-50*, 4319-4322. b) G. M. Rubottom, J. M. Gruber, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *47*, 4603-4606.

89. Y. Zafrani, S. Saphier, E. Gershonov, *Future Med. Chem.* **2020**, *12*, 361-365.

90. a) Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, E. Gershonov, S. Saphier, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797-804. b) C. D. Sessler, M. Rahm, S. Becker, J. M. Goldberg, F. Wang, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9325-9332.

91. a) J. M. Cabrera, J. Tauber, W. Zhang, M. Xiang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9392-9395. b) Y. Endo, K. Ishii, K. Mikami, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4099-4103. c) W.-S. Huang, M.-L. Delcourt, X. Pannecoucke, A. B. Charette, T. Poisson, P. Jubault, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7509-7513.

92. P. Poutrel, M. V. Ivanova, X. Pannecoucke, P. Jubault, T. Poisson, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15262-15266.

93. Y. Nakamura, M. Okada, H. Horikawa, T. Taguchi, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *117*, 143-148.

94. a) G. Landelle, M. Bergeron, M.-O. Turcotte-Savard, J.-F. Paquin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867-2908. b) M. Drouin, J.-D. Hamel, J.-F. Paquin, *Synthesis* **2018**, *50*, 881-955.

95. D. G. Cox, N. Gurusamy, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2811-2812.

96. D. J. Burton, D. M. Wiemers, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *27*, 85-89.

97. J. H. van Steenis, A. van der Gen, Eur. *J. Org. Chem.* **2001**, 897-910.

98. E. Pfund, T. Lequeux, D. Gueyrard, *Synthesis* **2015**, *47*, 1534-1546.

99. a) L. Zhu, C. Ni, Y. Zhao, J. Hu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5089-5100. b) G. K. S. Prakash, A. Shakhmin, M. Zibinsky, I. Ledneczki, S. Chacko, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1192-1197.

100. a) M. L. Boys, E. W. Collington, H. Finch, S. Swanson, J. F. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3365-3368. b) Q. Liu, X. Shen, C. Ni, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 619-623.

101. M. A. Tius, J. K. Kawakami, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3997-4010.

102. B. Greedy, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2001**, 233-234.

103. R. Ranjbar-Karimi, *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 768-769.

104. A. Macé, F. Tripoteau, Q. Zhao, E. Gayon, E. Vrancken, J.-M. Campagne, B. Carboni, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 906-909.

105. T. Furuya, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860-2863.

106. Y. Ye, T. Takada, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15559-15563.

107. J. Hu, X. Han, Y. Yuan, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13342-13346.

108. R. Kojima, K. Kubota, H. Ito, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10688-10691.

109. S. Watanabe, K. Sugahara, T. Fujita, M. Sakamoto, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *62*, 201-206.

110. J. M. Percy, R. D. Wilkes, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14749-14762.

111. J. Ichikawa, Y. Wada, M. Fujiwara, K. Sakoda, *Synthesis* **2002**, *13*, 1917-1936.

112. J. Wu, J. Xiao, W. Dai, S. Cao, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 34498-34501.

113. J. Kim, Y. Zhang, C. Ran, L. M. Sayre, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1444-1453.

114. a) G. Landelle, M.-O. Turcotte-Savard, J. Marterer, P. A. Champagne, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5406-5409. b) G. Landelle, M.-O. Turcotte-Savard, L. Angers, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1568-1571.

115. I. A. McDonald, J. M. Lacoste, P. Bey, M. G. Palfreyman, M. Zreika, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 186-193.

116. H. Tian, H. Shimakoshi, K. Imamura, Y. Shiota, K. Yoshizawa, Y. Hisaeda, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9478-9481.

117. M. Drouin, J.-D. Hamel, J.-F. Paquin, *Synlett* **2016**, *27*, 821-830.

118. M. Bergeron, T. Johnson, Je.-F. Paquin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11112-11116.

119. M. Bergeron, D. Guyader, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5888-5891.

120. J.-D. Hamel, M. Cloutier, J.-F. Paquin, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1852-1855.

121. M. Drouin, S. Tremblay, J.-F. Paquin, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2376-2384.

122. a) M. Joo Koh, T. T. Nguyen, H. Zhang, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2016**, *531*, 459-465. b) T. T. Nguyen, M. Joo Koh, X. Shen, F. Romiti, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Science* **2016**, *352*, 569-575.

123. a) X. Wu, F. Xie, I. D. Gridnev, W. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1638-1642. b) M. Wang, X. Pu, Y. Zhao, P. Wang, Z. Li, C. Zhu, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9061-9065. c) C. Yao, S. Wang, J. Norton, M. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 4793-4799.

126. Q. Liu, X. Shen, C. Ni, J. Hu, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 619-623.

128. a) G. Jin, J. Zhang, W. Wu, S. Cao, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *168*, 240-246. b) S.-L. Xie, X.-Y. Cui, X.-T. Gao, F. Zhou, H.-H. Wu, J. Zhou, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3678-3682.

129. P. Poutrel, X. Pannecoucke, P. Jubault, T. Poisson, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4858-4863.

130. E. Emer, J. Twilton, M. Tredwell, S. Calderwood, T. L. Collier, B. Liégault, M. Taillefer, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6004-6007.

131. S. Stavber, M. Zupan, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5022-5025.

132. a) M. Kimura, T. Yamazaki, T. Kitazume, T. Kubota, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4651-4654. b) Y. Chen, L. Huang, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5925-5929. c) T. Konno, T. Takehana, M. Mishima, T. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3545-3550. d) R.-Q. Pan, P.-A. Wang, M.-Z. Deng, *Heteroatom Chemistry* **2002**, *13*, 287-290. e) S. Fassbender, J. B. Metternich, R. Gilmour, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 724-727. f) P. L. Coe, M. Markou, J. C. Tatlow, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *84*, 113-118.

133. T. Nihei, N. Iwai, T. Matsuda, T. Kita, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5912-5915.

135. a) K. M. Koshy, D. Roy, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 357-363. b) Y. Li, B. Zhao, K. Dai, D.-H. Tu, B. Wang, Y.-Y. Wang, Z.-T. Liu, Z.-W. Liu, J. Lu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5684-5690. c) O. Kobayashi, D. Uraguchi, T. Yamakawa, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 591-594. d) T. A. Hamlin, C. B. Kelly, R. M. Cywar, N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1145-1155. e) R.-Q. Pana, X.-X. Liua, M.-Z. Deng, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *95*, 167-170. f) B. Jiang, Y. Xu, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7336-7340. g) V. Bizet, X. Pannecoucke, J.-L. Renaud, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 56-61.

136. M. Shimizu, T. Fujimoto, X. Liu, H. Minezaki, T. Hata, T. Hiyama, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9811-9823.

137. I. Ibáñez, M. Kaneko, Y. Kamei, R. Tsutsumi, M. Yamanaka, T. Akiyama, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6903-6909.

138. T. Konno, A. Morigaki, K. Ninomiya, T. Miyabe, T. Ishihara, *Synthesis* **2008**, *4*, 564-572.

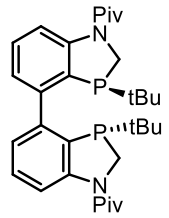
139. J. Szyling, A. Franczyk, P. Pawluć, B. Marciniec, J. Walkowiak, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3207-3215.

140. J. Yin, Y. Li, R. Zhang, K. Jin, C. Duan, *Synthesis* **2014**, *46*, 607-612.

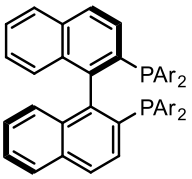
143. V. Bizet, X. Pannecoucke, J.-L. Renaud, D. Cahard, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1394-1402.

Annexes

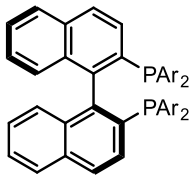
Annexe n° 1 : Structure des ligands chiraux mentionnés dans le manuscrit



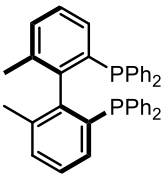
***N*Piv-BABIPHOS**



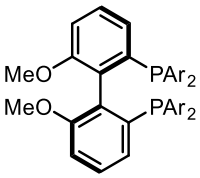
(***R*)-BINAP :** Ar = Ph
(***R*)-DM-BINAP :** Ar = 3,5-Me_2-C_6H_3
(***R*)-*p*tol-BINAP :** Ar = 4-Me-C_6H_4



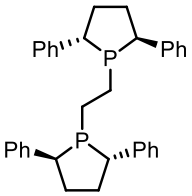
(***S*)-BINAP :** Ar = Ph
(***S*)-*p*tol-BINAP :** Ar = 4-Me-C_6H_4



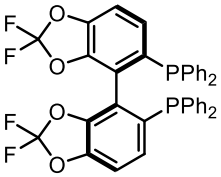
(***S*)-BIPHEMP**



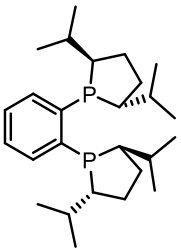
(***R*)-MeO-BIPHEP :** Ar = Ph
(***R*)-3,5-xyl-MeO-BIPHEP :** Ar = 3,5-Me_2-C_6H_3



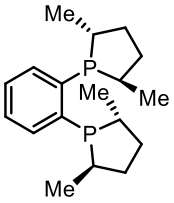
(***S*,*S*)-Ph-BPE**



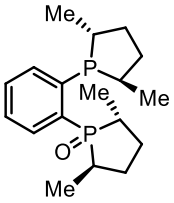
(***R*)-DIFLUORPHOS**



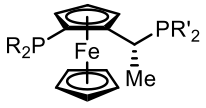
(***R*,*R*)-*i*Pr-DUPHOS**

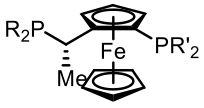


(***R*,*R*)-Me-DUPHOS**



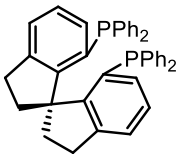
(***R*,*R*)-Me-DUPHOS(O)**



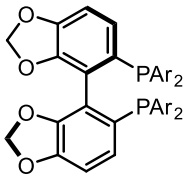


JOSIPHOS SL-J001-1 : R = Ph, R' = Cy
JOSIPHOS SL-J002-1 : R = Ph, R' = *t*Bu
JOSIPHOS SL-J004-1 : R = Cy, R' = Ph
JOSIPHOS SL-J005-1 : R = Ph, R' = 3,5-Me_2-C_6H_3
JOSIPHOS SL-J006-1 : R = 3,5-$(CF_3)_2$-C_6H_3, R' = Cy
JOSIPHOS SL-J007-1 : R = 3,5-Me_2-4-OMe-C_6H_2, R' = Cy
JOSIPHOS SL-J008-1 : R = 3,5-$(CF_3)_2$-C_6H_3, R' = 3,5-Me_2-C_6H_3
JOSIPHOS SL-J009-1 : R = Cy, R' = *t*Bu
JOSIPHOS SL-J404-1 : R = 1-naphtyl, R' = 3,5-Me_2-C_6H_3

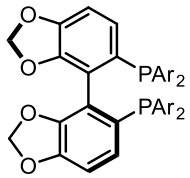
JOSIPHOS SL-J001-2 : R = Cy, R' = Ph
JOSIPHOS SL-J007-2 : R = Cy, R' = 3,5-Me_2-4-OMe-C_6H_2



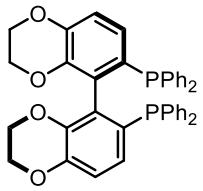
(*R*)-SDP



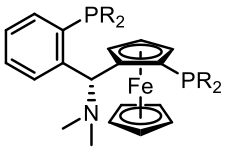
(*R*)-SEGPHOS : Ar = Ph
(*R*)-DTBM-SEGPHOS : Ar = 3,5-(tBu)$_2$-4-OMe-C$_6$H$_2$



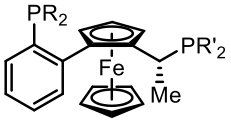
(*S*)-SEGPHOS : Ar = Ph
(*S*)-DM-SEGPHOS : Ar = 3,5-Me$_2$-C$_6$H$_3$



(*R*)-SYNPHOS

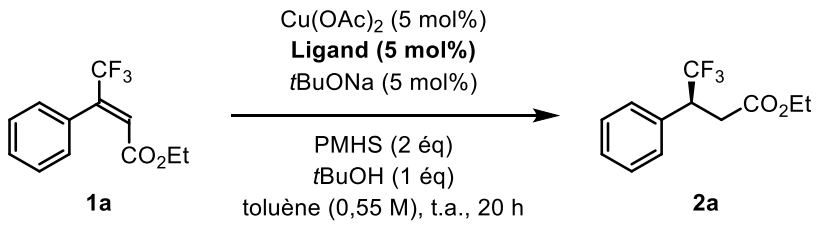


TANIAPHOS SL-T001-1 : R = Ph
TANIAPHOS SL-T002-1 : R = Cy



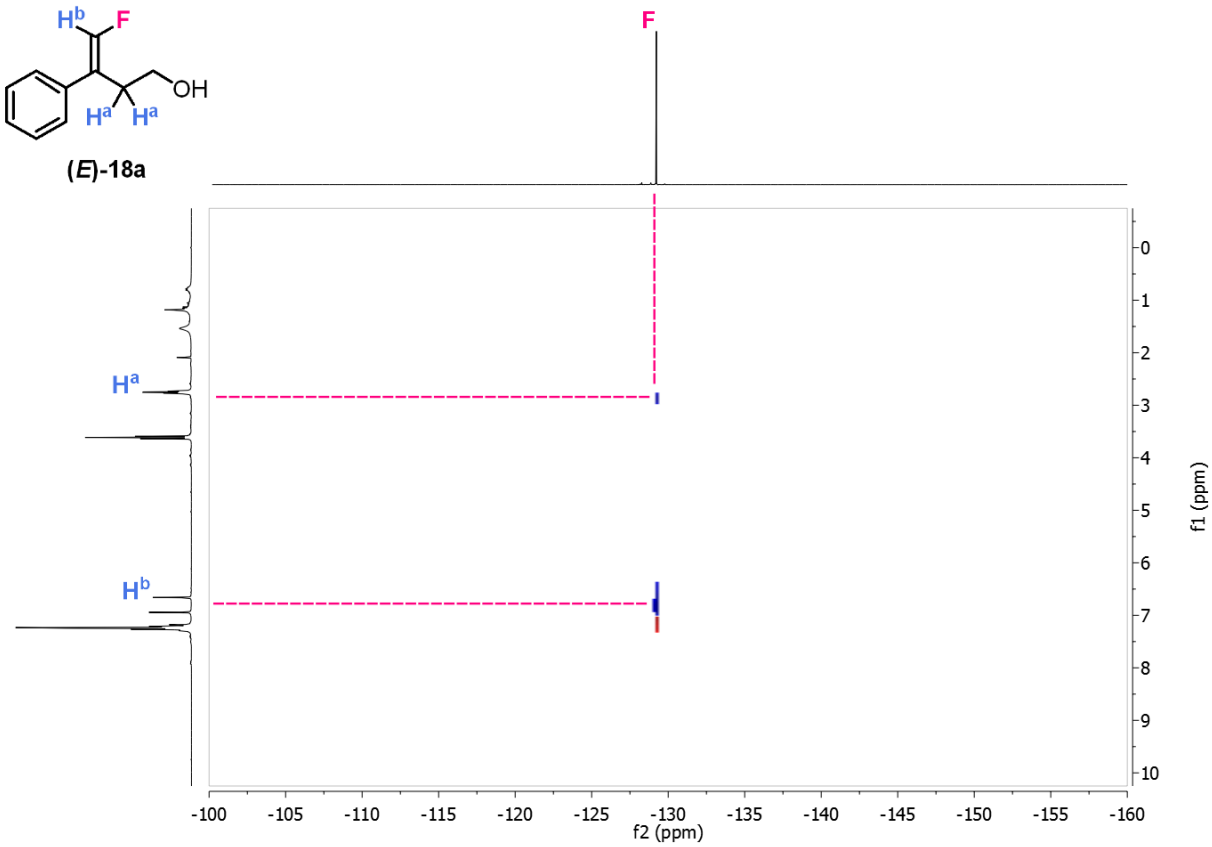
WALPHOS SL-W001-1 : R = Ph, R' = 3,5-(CF$_3$)$_2$-C$_6$H$_3$
WALPHOS SL-W005-1 : R = 3,5-Me$_2$-4-OMe-C$_6$H$_2$, R' = 3,5-(CF$_3$)$_2$-C$_6$H$_3$
WALPHOS SL-W006-1 : R = Ph, R' = 3,5-Me$_2$-C$_6$H$_3$
WALPHOS SL-W008-1 : R = Cy, R' = 3,5-(CF$_3$)$_2$-C$_6$H$_3$
WALPHOS SL-W009-1 : R = 3,5-Me$_2$-C$_6$H$_3$, R' = 3,5-Me$_2$-C$_6$H$_3$

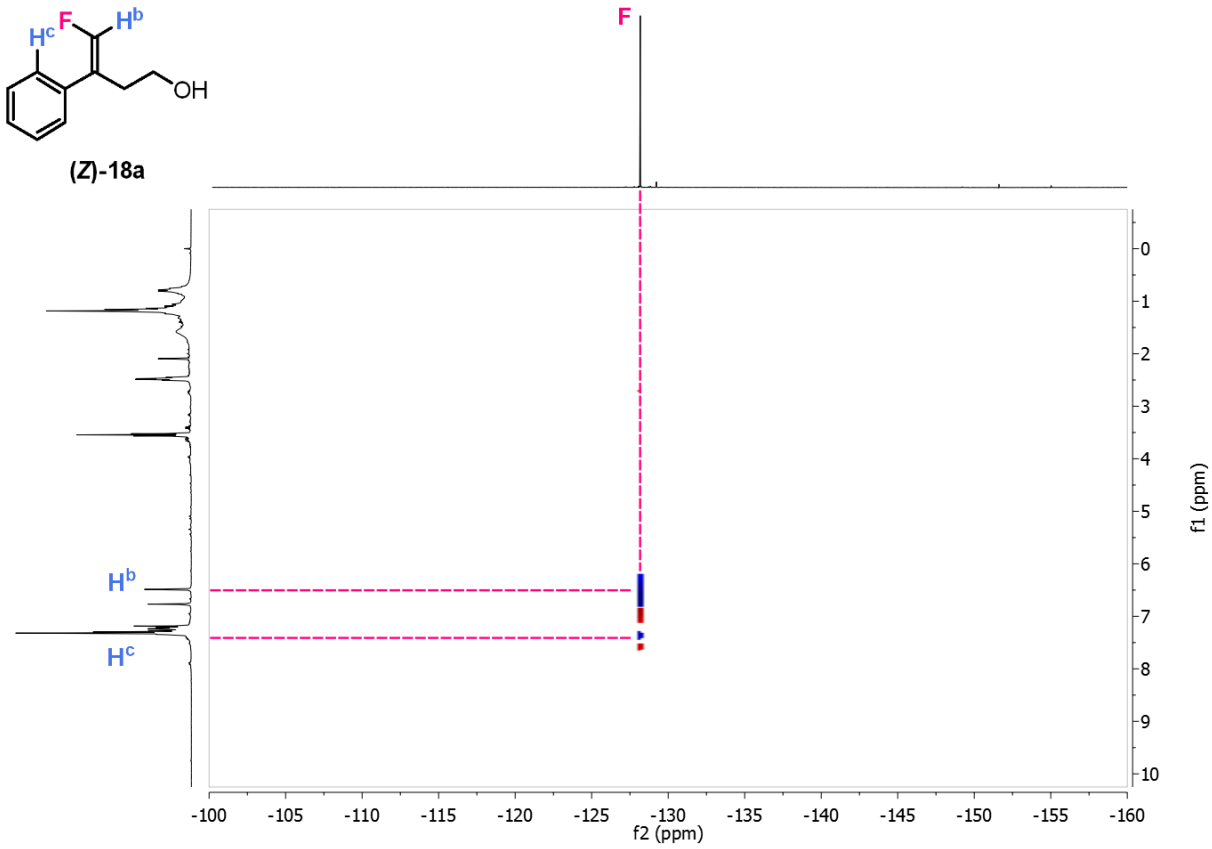
Annexe n° 2 : Optimisation de la réduction au CuH des acrylates β-CF_3

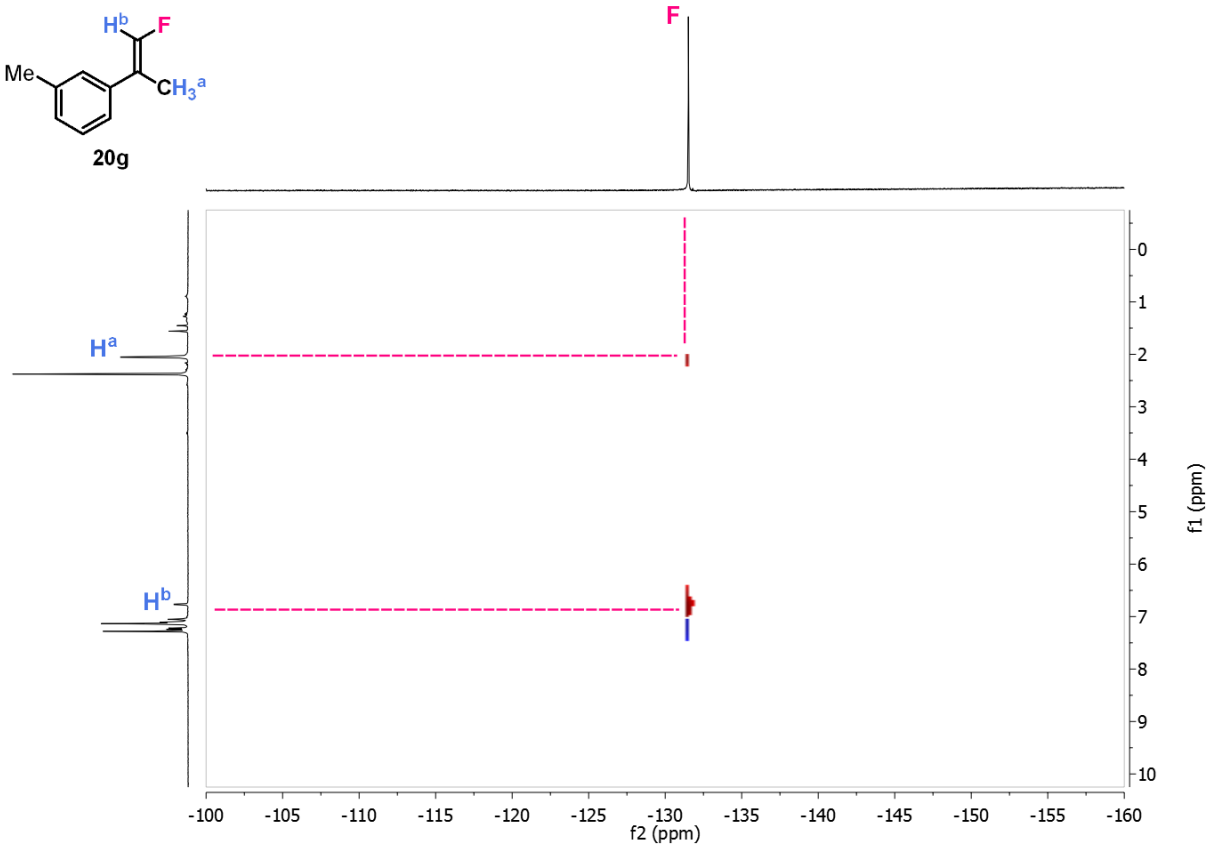
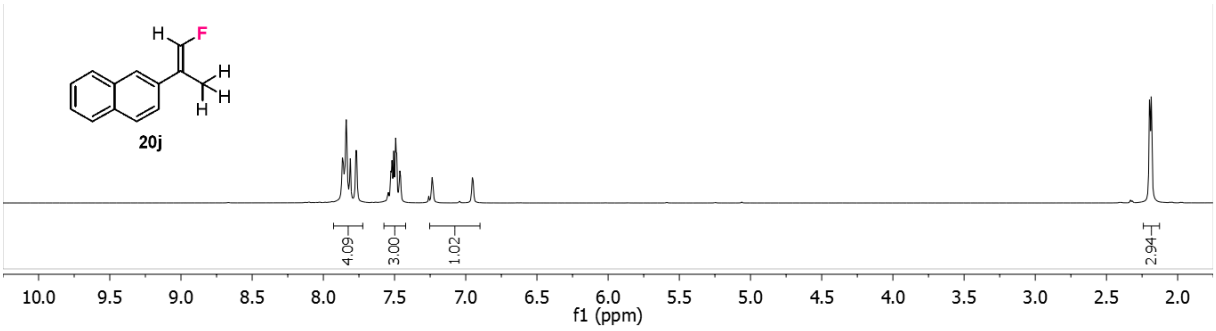
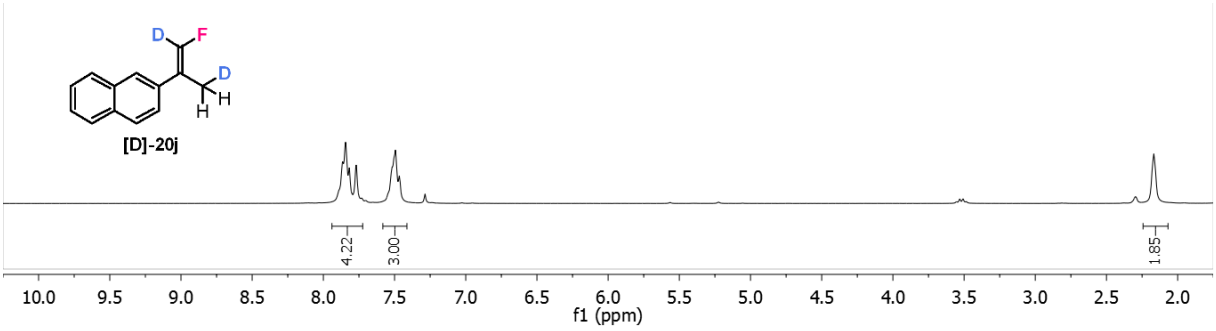
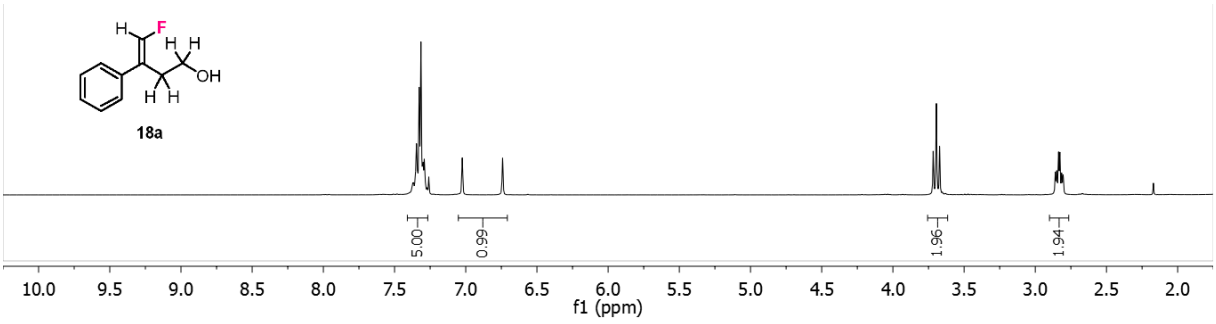
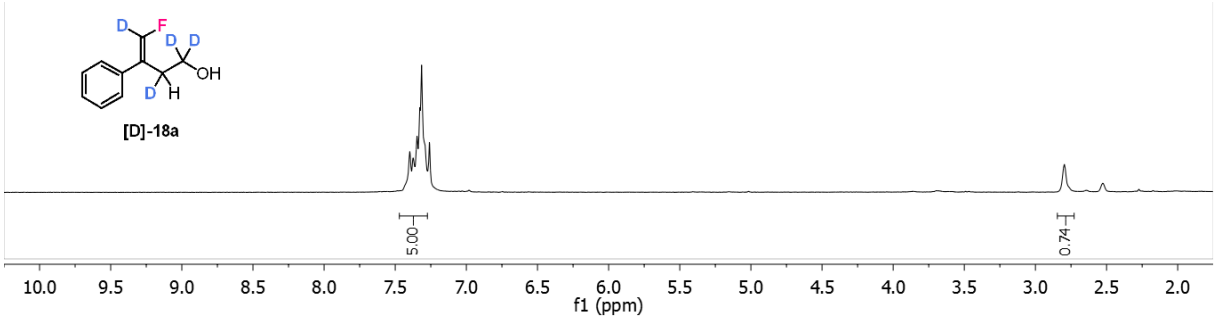


Ligand	Rendement (%)	ee (%)
JOSIPHOS SL-J001-1	48	73
JOSIPHOS SL-J002-1	57	33
JOSIPHOS SL-J004-1	58	16
JOSIPHOS SL-J005-1	23	70
JOSIPHOS SL-J006-1	7	n. d.
JOSIPHOS SL-J007-1	71	87
JOSIPHOS SL-J008-1	75	57
JOSIPHOS SL-J009-1	0	-
JOSIPHOS SL-J404-1	57	27
WALPHOS SL-W001-1	n. d.	72
WALPHOS SL-W005-1	n. d.	59
WALPHOS SL-W006-1	37	9
WALPHOS SL-W008-1	24	16
WALPHOS SL-W009-1	26	8
(*S*)-BINAP	83	1
(*R*)-BINAP	29	9
(*R*)-DM-BINAP	55	72
(*R*)-*p*tol-BINAP	69	22
(*S*)-SEGPHOS	0	-
(*S*)-DM-SEGPHOS	36	64
(*R*)-DTBM-SEGPHOS	0	-
(*R*,*R*)-Me-DUPHOS	n. r.	-
(*R*)-MeO-BIPHEP	41	44
(*S*,*S*)-Ph-BPE	n. r.	-
(*R*)-SDP	n. r.	-

Annexe n° 3 : Spectres RMN 2D HOESY des composés **(*E*)-18a**, **(*Z*)-18a** et **20g**






Hb
F
Me
CH3a
20g
F
Ha
Hb
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
f1 (ppm)
-100
-105
-110
-115
-120
-125
-130
-135
-140
-145
-150
-155
-160
f2 (ppm)

Annexe n° 4 : Spectres RMN ^{1}H des composés **20j**, **[D]-20j**, **18a** et **[D]-18a**